

THÈSE

DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

рач

Nizar KATRANGI

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE THIOAMIDES
POUVANT PRESENTER UNE ACTIVITE THERAPEUTIQUE

Soutenue le 22 Septembre 1970 devant la commission d'Examen

MM. P. MAITTE

Präsident

P. CADIOT

Examineurs

R. MOREAU

THÈSE

DE DOCTORAT D'ÉTAT ES SCIENCES PHYSIQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Soutenue le 22 Septembre 1890 devant la commission d'examen

MM. P. MATHIE Président
A. CROIX Examinateur
R. NOBEAU

https://archive.org/details/IA41551501_0005

THÈSE

DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

par

Nizar KATRANGI

pour obtenir

le grade de Docteur Es-Sciences

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE THIOAMIDES
POUVANT PRESENTER UNE ACTIVITE THERAPEUTIQUE

Soutenue le 22 Septembre 1970 devant la commission d'Examen

MM. P. MAITTE	<i>Président</i>
P. CADIOT	<i>Examineurs</i>
R. MOREAU	

THÈSE

DE DOCTORAT D'ÉTAT EN SCIENCES PHYSIQUES

Présentée

À LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Monsieur KAIRANGI

Docteur en Sciences

le grade de Docteur Es-Sciences

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE THOMSON

Pour obtenir le grade de Docteur en Sciences



Le 22 septembre 1970 devant la Commission d'Examen

M. W. WATTE
R. CADIOT
R. MOREAU
Examinateurs

A Monsieur P.MAITTE

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,

qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider
le Jury de cette thèse.

A Monsieur P.CADIOT

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris,

A Monsieur R.C.MOREAU

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

qui ont accepté de juger ce travail.

En hommage de respectueuse gratitude

A Monsieur R.C.MOREAU

Professeur de Pharmacie chimique à la Faculté de Pharmacie de Paris

Membre de l'Académie de Pharmacie

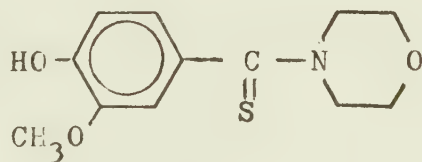
Pharmacien des Hôpitaux

qui nous a accueilli dans son laboratoire et nous
a confié le sujet de ce travail et en a guidé la
réalisation en nous faisant bénéficier de sa grande
compétence.

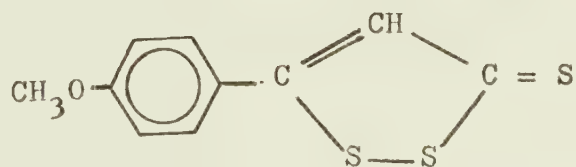
En témoignage de profonde gratitude et de très respectueux
attachement.

I N T R O D U C T I O N

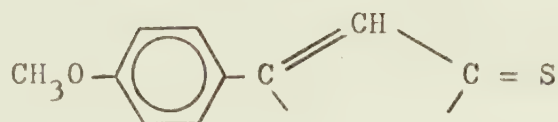
Les thioamides, dont l'étude clinique se développe activement depuis bientôt une trentaine d'années, ont déjà fourni à la thérapeutique un certain nombre de médicaments. Il s'agit, le plus souvent, de produits antibactériens (notamment antituberculeux) ou antihelminthiques. Cependant, l'un d'entre eux est utilisé comme cholérétique; c'est le N-(hydroxy-4 méthoxy-3 thiobenzoyl) morpholine dénommé vanitiolide et exploité sous la dénomination de BILDUX :



Il convient d'en rapprocher un autre produit soufré utilisé dans le même but, le trithioanéthole, spécialisé sous le nom de SULFARLEM :



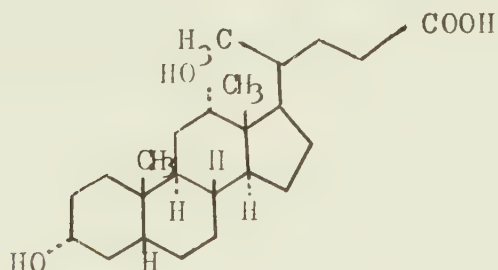
et dans lequel il est possible de mettre en évidence un enchaînement thiocinnamoyle :



Ces deux exemples nous ont incité à préparer quelques séries de thioamides pour y rechercher une éventuelle activité cholérétique. C'est parmi des composés présentant déjà cette dernière que nous avons choisi les squelettes devant supporter le groupe thioamide.

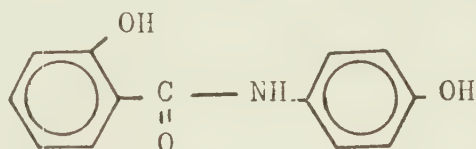
Les médicaments utilisés pour augmenter la sécrétion biliaire sont très nombreux et quelques-uns seulement ont retenu notre attention.

Les cholérétiques physiologiques sont les acides biliaires, parmi lesquels l'acide désoxycholique est l'un des plus utilisés

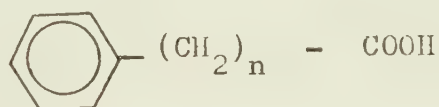


C'est peut-être par analogie avec leur nature d'acide comportant des hydroxyles cycliques que l'acide salicylique et ses sels ont été étudiés. Si leur activité a été diversement appréciée, BALOUÉF (1) a mis en évidence celle, extrêmement nette,

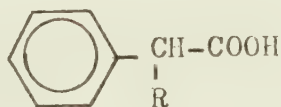
du N-acétyl salicylamide. Ce produit est cependant mal toléré, entraînant une dégénérescence graisseuse du foie. C'est à CHARLIER (2) que revient le mérite d'avoir trouvé, dans cette série, un dérivé très actif et bien toléré, l'hydroxy-4' salicylanilide, exploité sous le nom de DRIOL :



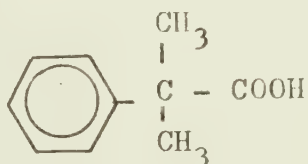
Un peu plus tard, c'est vers des acides aliphatiques phényl-substitués que se sont tournés REDEL, SHLESSE et MARTINAUD. Si les acides à chaîne droite du type



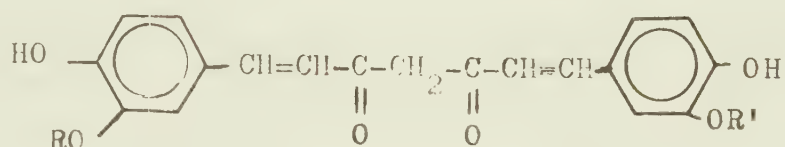
n'ont pas manifesté d'activité, ceux à chaîne ramifiée, tels les acides phénylacétiques substitués se sont révélés intéressants.



Leur pouvoir est maximal pour R comportant deux carbones. Cette série de travaux a abouti à l'exploitation de l'acide méthyl-2 phényl-2 propionique sous le nom de DIGBIL.



Avant l'avènement de produits synthétiques, l'amélioration de la cholénèse a longtemps pu être obtenu par l'utilisation de plantes parmi lesquelles figuraient en bonne place le curcuma et l'artichaut. La teinte jaune intense du curcuma a d'abord incité à en étudier le colorant. Appelé curcumine, il n'est pas totalement dépourvu d'activité (3). Il est constitué, en fait, par un mélange de trois composés : les curcumines I, II et III, de structure générale :

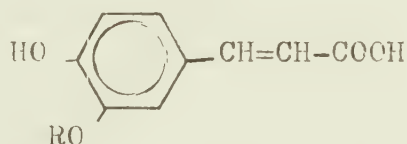


Curcumine I (60%) : $\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$

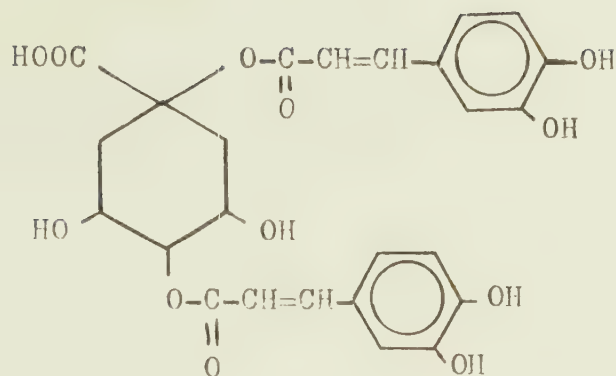
Curcumine II (25%) : $\text{R} = \text{CH}_3$ $\text{R}' = \text{H}$

Curcumine III (15%) : $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$

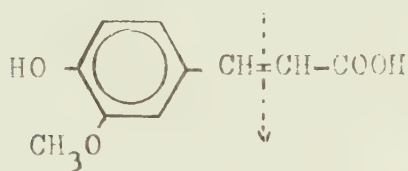
Cette structure met en évidence des radicaux cinnamoyles substitués qui peuvent être rattachés à deux acides naturels, l'acide férulique ($\text{R} = \text{CH}_3$) et l'acide caféique ($\text{R} = \text{H}$).



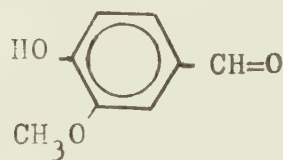
De fait, le premier de ces acides et son dérivé dihydrogéné ont aussi une activité cholérétique (4). Quant au second, il entre dans la constitution de l'un des principes actifs de l'artichaut, la cinérine, qui est un ester dicaféique-1,4 de l'acide quinique.



C'est sans aucun doute la structure de l'acide caféique qui a inspiré la préparation de nombreux cholérétiques de synthèse. La fraction cyclique de la molécule rappelant vivement la vanilline justifie l'emploi de cet aldéhyde, par ailleurs particulièrement réactif, comme matière première. C'est ainsi que VINCK et NEVER (5)

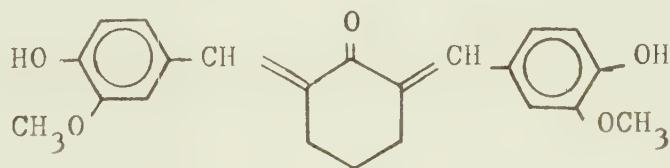


acide caféique



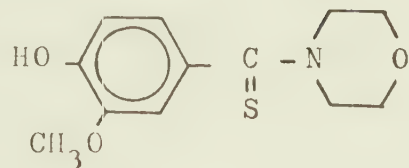
vanilline

ont préparé toute une série de composés rappelant la curcumine I, en réunissant deux restes de vanilline par divers ensembles; l'un d'entre eux, la divanillidène-2,6 cyclohexanone



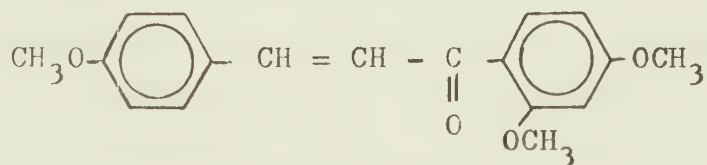
s'est révélé un excellent cholérétique, exploité sous le nom de VANILONE. Plus récemment, l'emploi de la vanilline dans la réaction

de WILLGERODT-KINDLER, a conduit au vanitiolide rappelé au début de cette introduction

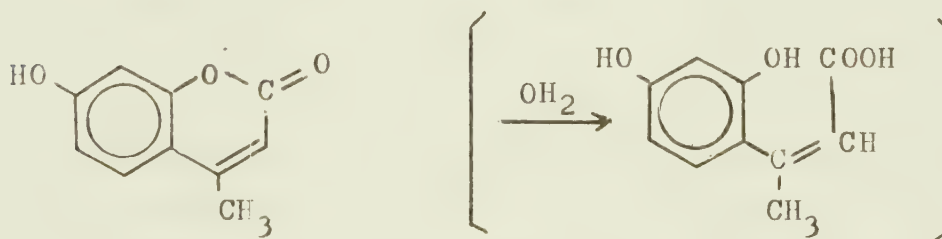


D'un autre côté, l'acide caféique a très probablement ouvert à la recherche du cholérétique le champ très large des dérivés cinnamiques. Rappelons seulement ceux qui sont actuellement sur le marché :

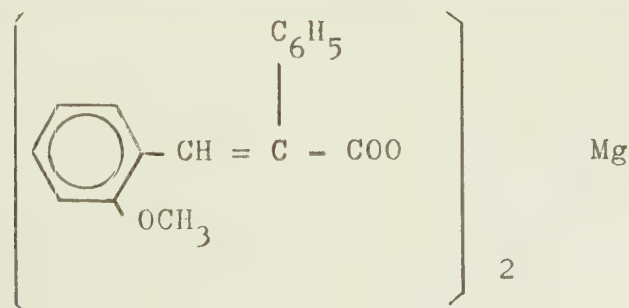
- Triméthoxy-2,4,4' chalcone (VESIDRYL, ND) :



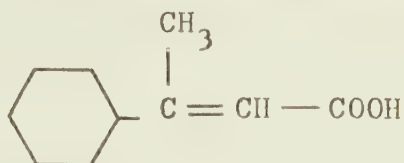
- Hydroxy-7 méthyl-4 coumarine (CANTABILINE, ND), qui n'est que la lactone de l'acide dihydroxy-2,4 β méthyl cinnamique



- Méthoxy-2 α-phénylcinnamate de magnésium (BILCRINE, ND) (6) :



- Acide cycrénique (DC) ou acide cyclohexyl-3 butène-2 oïque



nous y ajoutons pour mémoire le trithioanéthole avec son enchaînement thiocinnamique.

Cette rapide revue suggère l'élaboration de thioamides correspondant à des acides benzoïques diversement substitués, arylacétiques ou cinnamiques.

Ces recherches initialement orientées par des considérations d'ordre thérapeutique, se sont rapidement révélées d'un intérêt certain sur le plan de la chimie pure. Nous avons, en effet, constaté que les thioamides décrits dans la plupart de ces séries sont peu nombreux, des procédés souvent très spéciaux s'avèrent nécessaires pour y accéder.

Le plan général de notre travail sera donc le suivant :

Chapitre I	- Thioamides benzoïques
Chapitre II	- Thioamides cinnamiques : préparation
Chapitre III	- Thioamides cinnamiques : stéréochimie
Chapitre IV	- Thioamides phénylacétiques
Chapitre V	- Thioamides diphénylacétiques

C H A P I T R E I

T H I O A M I D E S B E N Z O I Q U E S

Nous avons préparé cette série de thioamides benzoïques en vue d'étudier leur activité cholagogue. Pour cela, nous avons utilisé une technique décrite par JENSEN et PEDERSEN (7) et réalisé en quatre étapes. Elle donne un rendement final assez élevé et se montre avantageuse par rapport à d'autres méthodes plus classiques.

lère étape :

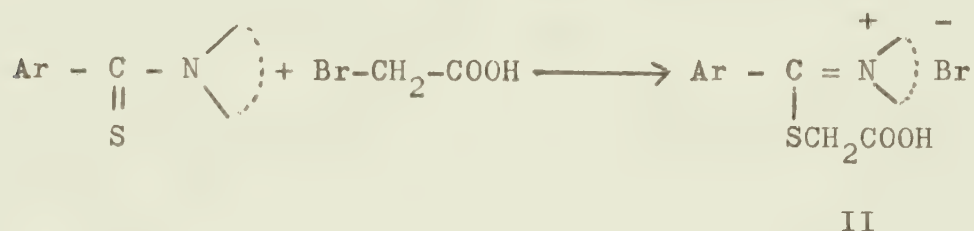
Préparation de thiobenzamides N, N-disubstitués par une variante (8) de la réaction de WILLGERODT-KINDLER : chauffage modéré, avec agitation, d'un mélange sensiblement équimoléculaire d'un aldéhyde aromatique et d'une amine avec un excès de soufre :



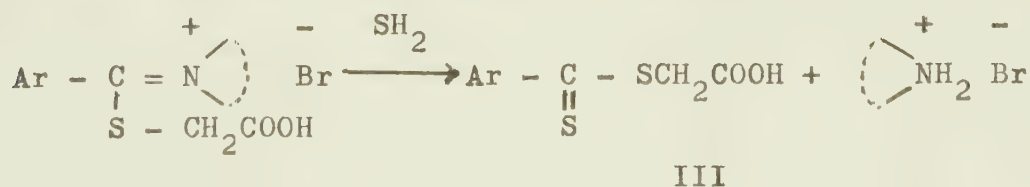
I

2ème étape :

Préparation des sels de thioimidoesters (bromures de S-Carboxyméthyl thiobenzamidium II). Ils sont préparés en faisant réagir l'acide monobromoacétique avec les thiobenzamides I, au sein d'acétone sèche à la température ordinaire (9).

3ème étape :

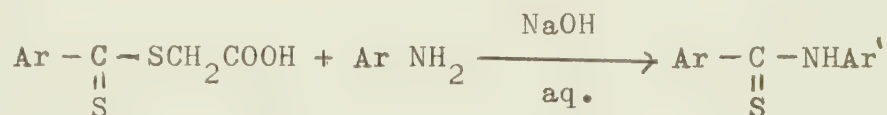
Thiolyse des sels de thioimidoesters II. Depuis que SAKURADAA (10) a préparé une série de dithioesters en traitant les thioimidoesters en solution étherée par de l'acide sulfhydrique, cette technique est devenue l'une des meilleures pour la préparation des dithioesters. JENSEN (7) a utilisé la technique de PEAK et STANSFIELD (11) pour thiolysier les sels de thioimidoesters dans de l'éthanol absolu. Nous avons remplacé ce dernier par du méthanol anhydre. L'élimination du solvant en fin de réaction est ainsi réalisée à plus basse température sans décomposer du dithioester III.



4ème étape :

Thioacylation des amines aromatiques, KJAER (12,13) et HOLMBERG (14,15) ont déjà montré que ces dithioesters sont des agents de thioacylation très commodes.

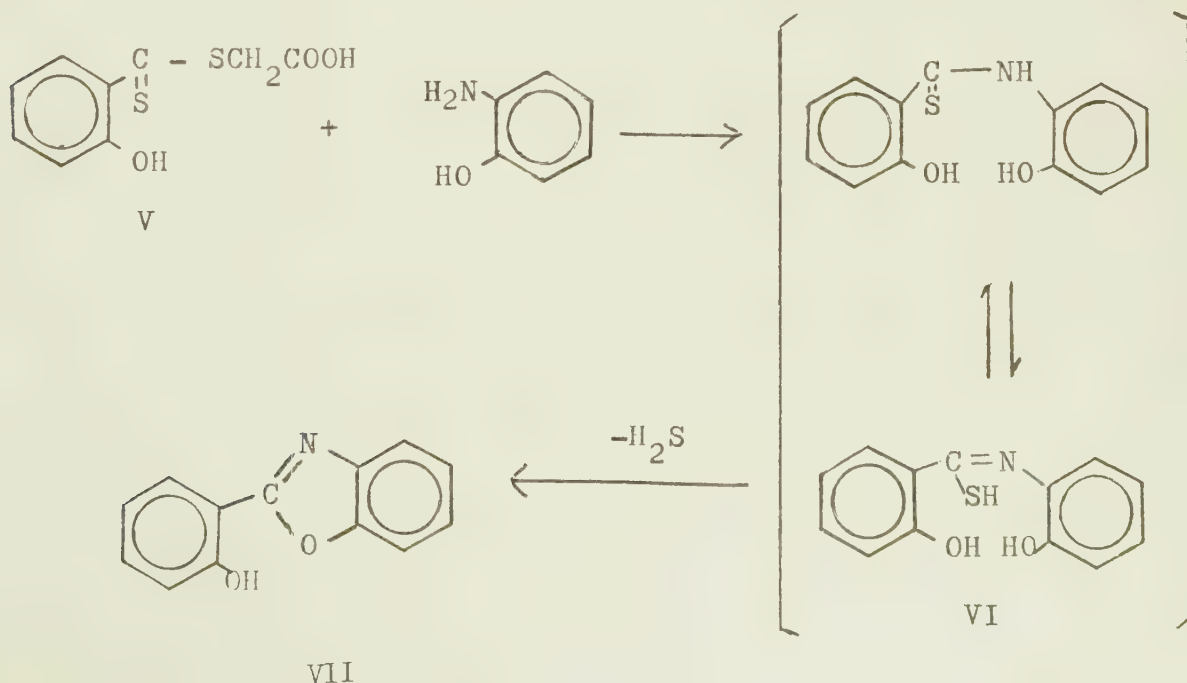
La thioacylation a lieu à la température ordinaire en faisant réagir les amines aromatiques primaires avec les dithioesters III en milieu aqueux et alcalin.



IV

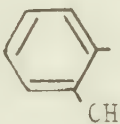
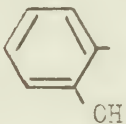
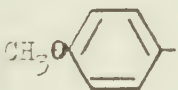
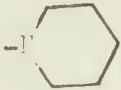
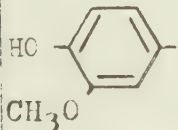
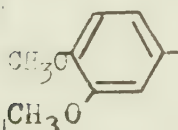
REACTION DE CYCLISATION :

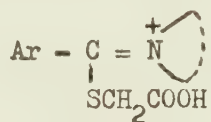
La condensation du dithioester salicyclique V avec l'o-amino-phénol ne nous a pas conduit au thioamide salicyclique VI attendu mais à l'o-hydroxyphényl-2 benzoaxole VII, probablement par désulfhydratation du thioamide intermédiairement formé :





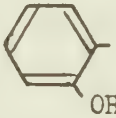
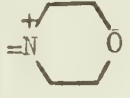
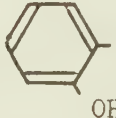
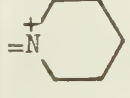
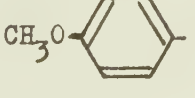
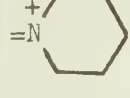
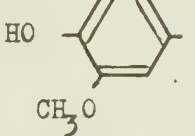
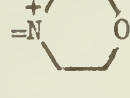
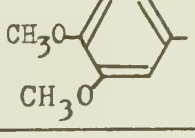
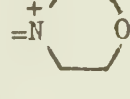
I

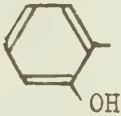
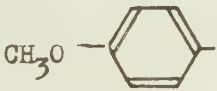
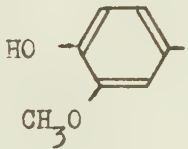
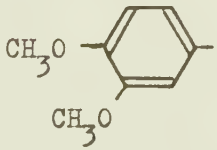
Ar		Rdt % th.	PF	Couleur
		90	167 - 9°	blanc crème
		75	147	"
		92	104 - 5°	blanc jaunâtre
		87	159 - 60°	"
		93	148 - 50°	"



Br^-

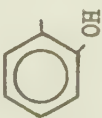
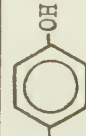
II

Ar	$\text{N}^+ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	Rdt % th.	PF	Couleur
		89	178 - 80°	blanc jaunâtre
		97	183 - 5°	blanc
		88	155°	"
		90	173 - 75°	blanc jaunâtre
		78,5	161 - 3°	blanc crème

$\text{Ar} - \underset{\text{S}}{\overset{\text{ }}{\text{C}}} - \text{SCH}_2\text{COOH} \quad \text{III}$			
Ar	Rdt % th.	PF	Couleur
	82	124 - 5°	jaune
	87	124 - 5°	jaune-orange
	94	156 - 8°	orange
	80	149 - 50°	"

Ar - C - NHAr'
||
S

IV

Ar	Ar'	Rdt % th.	PF	Couleur	ANALYSES			
					C	H	N	S
		97	108-10°	jaune verdâtre	Calc. 68,12 Tr. 68,06	4,80 4,72	6,11 6,21	13,94 13,78
"		98	149-50°	jaune	Calc. 64,86 Tr. 64,90	5,01 5,04	5,40 5,24	12,35 12,36
"		95	98-9°	jaune verdâtre	Calc. 65,93 Tr. 65,66	5,49 5,73	5,12 5,04	11,72 11,71
"		93	133°	"	Calc. 62,28 Tr. 62,05	5,19 5,39	4,84 4,58	11,07 10,97
"		89	135-6°	"	Calc. 63,67 Tr. 63,74	4,49 4,49	5,71 5,70	13,06 12,82
		85	158-9°	jaune	Calc. 69,13 Tr. 69,17	5,35 5,39	5,76 5,81	13,16 13,04
"		80	151-2°	jaune claire	Calc. 65,93 Tr. 66,13	5,50 5,59	5,12 4,82	11,72 11,70
"		80	134-6°	"	Calc. 66,90 Tr. 67,18	5,92 6,00	4,87 4,66	11,15 11,19
"		75	149-50°	"	Calc. 63,36 Tr. 63,13	5,61 5,56	4,63 4,54	10,56 10,68
"		87	228-30°	jaune verdâtre	Calc. 64,86 Tr. 64,71	5,01 5,02	5,40 5,62	12,35 12,50

(suite)

Ar — C — NHAr⁺
||
S

IV

Ar	Ar'	Rdt % th.	PF	Couleur	ANALYSES			
					C	H	N	S
		60	170°	jaune	Calc. 64,86 Tr. 64,58	5,01 5,27	5,40 5,40	12,35 12,44
"		70	150°	"	Calc. 62,28 Tr. 62,36	5,19 5,35	4,84 4,87	11,07 11,06
"		83	132°	jaune verdâtre	Calc. 63,36 Tr. 63,29	5,61 5,67	4,63 4,37	10,56 10,83
"		58	164- 5°	jaune	Calc. 60,19 Tr. 60,10	5,33 5,43	4,39 4,10	10,03 10,20
		81	169-70°	jaune claire	Calc. 65,93 Tr. 65,72	5,49 5,55	5,12 5,16	11,72 11,60
"		85	163°	"	Calc. 63,36 Tr. 63,24	5,61 5,64	4,63 4,84	10,56 10,46
"		86	174°	"	Calc. 64,35 Tr. 64,42	6,00 6,04	4,41 4,53	10,09 10,18
"		81	168°	jaune verdâtre	Calc. 61,26 Tr. 61,41	5,70 5,67	4,20 4,42	9,60 9,32
"		78	153- 5°	jaune	Calc. 62,28 Tr. 62,11	5,19 5,20	4,84 4,79	11,07 10,84
"		53	155°	jaune verdâtre	Calc. 62,28 Tr. 62,18	5,19 5,28	4,84 4,93	11,07 11,16

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

- Thiobenzamides N, N-disubstitués I :

Dans un ballon à trois cols de 1 l. introduire : aldéhyde aromatique 1 mole, amine cyclique secondaire (morpholine, pipéridine) 1,1 mole, soufre 1,5 mole et 350cm³ de pyridine. Chauffer pendant 3h à 70°-80° en agitant énergiquement. Laisser refroidir, verser le mélange sur de la glace pilée (800g) en agitant : le thioamide cristallise. Laisser 24h au réfrigérateur, essorer, sécher, cristalliser dans de l'éthanol.

- Bromure de S-carboxyméthyl thiobenzamidium II :

Dissoudre 0,5 mole de thiobenzamide I dans 600cm³ d'acétone sèche, ajouter ensuite 0,55 mole d'acide monobromoacétique, mélanger et laisser 48h à la température du laboratoire. Le sel de thioimido-ester II cristallise. L'essorer, le laver à l'éther anhydre et le sécher.

- Acide thioarylthioglycolique III :

Dans un ballon à trois cols de 500cm³ dissoudre 0,1 mole de bromure de thioimidoester II dans 150cm³ de méthanol anhydre. Amener la température à 0° et faire barboter de l'hydrogène sulfuré sec pendant 4h (en maintenant la température à 0°) à raison de 3-5 bulbes/seconde. Laisser 24h au réfrigérateur, chasser le solvant sous pression réduite à 35-40°, extraire le résidu à l'éther sec jusqu'à ce qu'il devienne blanc, chasser l'éther sous pression réduite, cristalliser le dithioester brut obtenu dans du benzène à chaud.

- N-aryl thiobenzamides IV :

Dissoudre 0,01 mole du dithioester III dans 10cm³ de NaOH 1N. Ajouter ensuite 0,01 mole de l'amine aromatique primaire, agiter 5 minutes, laisser 12-24h à la température du laboratoire, le thioamide cristallise. Mettre 2h au réfrigérateur, essorer, laver à l'eau froide, sécher, cristalliser dans du méthanol dilué.

- N.B.- 1) Si le dithioester possède une fonction phénolique, il faut mettre une quantité équivalente de NaOH pour le dissoudre (phénolate); à la fin de la réaction il faut neutraliser le milieu réactionnel pour récupérer le thioamide.
- 2) Si le thioamide ne cristallise pas, l'extraire à l'éther, sécher, chasser le solvant, cristalliser l'huile obtenue dans du méthanol.

- O-hydroxyphényl-2 benzoxazole VII :

Appliquer la même technique que pour les thioamides IV.

Produit obtenu : cristaux blancs - PF = 125°, Rdt = 58%

Analyse :	C	H	N
calc. %	73,93	4,26	6,63
tr.	74,00	4,32	6,64

Cette structure est confirmée par une synthèse authentique d'O-hydroxyphényl-2 benzoxazole selon (16).

CHAPITRE II

THIOAMIDES CINNAMIQUES

PREPARATION

Les thioamides cinnamiques ont été assez peu étudiés. Leur préparation a été effectuée jusqu'à présent :

- soit (17) par sulfuration des amides cinnamiques correspondants.
- soit (18,19) par condensation d'aldéhydes aromatiques et de thioacétamides dans l'éthanol en présence d'éthylate de sodium pendant 40h. (le rendement est de l'ordre de 40-50%).

Le thiocinnamamide non substitué a été préparé (20) par addition d'acide sulfhydrique sur le nitrile cinnamique.

Nous avons envisagé pour leur préparation deux méthodes parmi les voies générales d'accès aux dérivés cinnamiques :

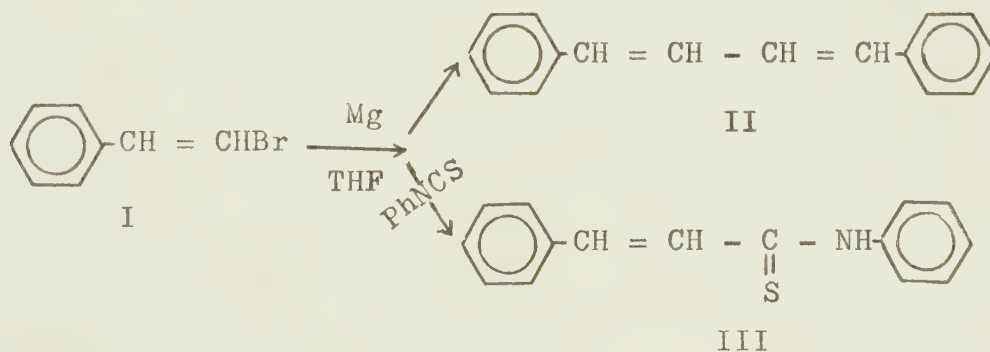
- 1- Condensation d'organomagnésiens vinyliques et d'isothiocyanates d'aryles.
- 2- Condensation de KNOEVENAGEL entre des aldéhydes aromatiques et des thioamides du type malonique.

Première méthode

 EMPLOI DES ORGANOMAGNESIENS VINyliQUES
 =====

La préparation des thioamides à partir d'organomagnésiens et d'isothiocyanates est très ancienne (21).

La mise au point par H.NORMANT (22,23) de la préparation des organomagnésiens vinyliques a incité à utiliser ces derniers pour l'obtention de thioamides cinnamiques. C'est ainsi que nous avons préparé le N-phénylthiocinnamamide par condensation de l'organomagnésien du bromostyrène et d'isothiocyanate de phényle dans le tétrahydrofuranne. Malheureusement, le rendement en thioamide ne dépasse guère 25-30 p.100 car une autre réaction vient très largement concurrencer la condensation du magnésien avec l'isothiocyanate; il s'agit d'une duplication de WURTZ génératrice de diphényl-1,4 butadiène. Une observation du même ordre peut être faite lors de l'emploi de bromures substitués par un radical aromatique (24)



En résumé, cette méthode reste d'un emploi très limité pour deux raisons :

- a) la dimérisation du bromostyrène qui abaisse beaucoup le rendement en thioamides
- b) l'utilisation d'isothiocyanates comme matière première qui ne permet d'obtenir que des thioamides cinnamiques N-mono-substitués. Si l'on ajoute à cela l'accès difficile à ce groupe de produits soufrés pratiquement limité aux isothiocyanates d'aryles, le champ d'application est encore réduit.

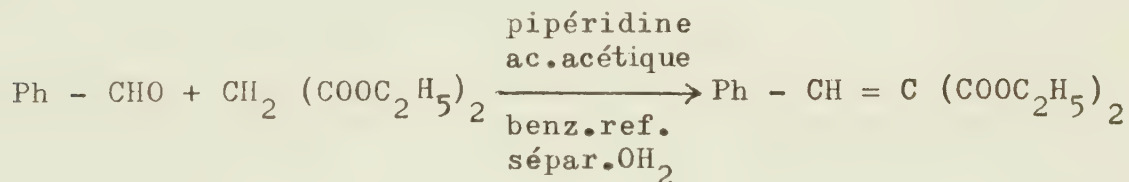
Ce sont ces limitations qui nous ont orienté vers la condensation de KNOEVENAGEL qui apparaît comme la méthode de choix pour une préparation plus générale des thioamides cinnamiques.

Deuxième méthode

 CONDENSATION de KNOEVENAGEL

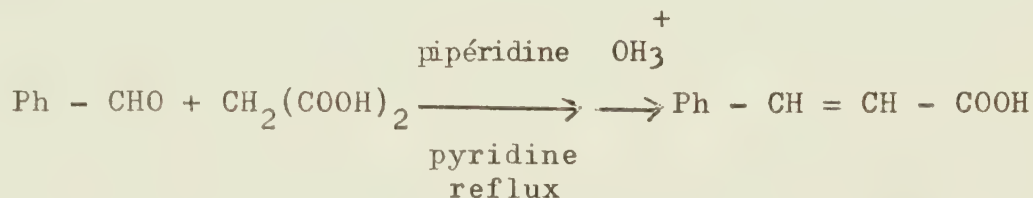
 =====

La réaction de KNOEVENAGEL (25-27) désigne la condensation entre un aldéhyde ou cétone et un produit à méthylène actif, catalysée par une amine primaire ou secondaire et une quantité catalytique d'un acide. Les composés à méthylène actif employés sont les esters maloniques, cyanoacétiques et acétoacétiques ainsi que les benzylacétones et les dérivés nitrés aliphatiques, ces réactions se déroulent généralement dans du benzène chauffé à reflux avec séparation continue de l'eau formée :



Le mécanisme de la condensation de KNOEVENAGEL a été étudié en détail (27). Nous n'y reviendrons pas ici.

Ce sont VERLEY (28) et DOEBNER (29) qui ont été les premiers à utiliser de l'acide malonique comme matière première; en opérant dans de la pyridine ils obtiennent une condensation décarboxylative fournissant directement un acide cinnamique.

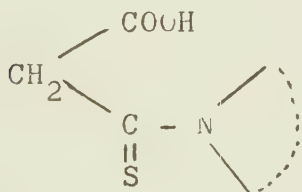


COREY (30) a montré que cette décarboxylation précède ou intervient en même temps que l'introduction de la double liaison. GENSLER et BERMAN (31) ont étudié l'influence de divers facteurs (concentrations des réactifs, durée de réaction, température de chauffage) sur le rendement de cette condensation décarboxylative.

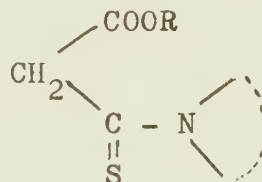
Pour obtenir les thioamides cinnamiques par la méthode de KNOEVENAGEL, il nous faut disposer de deux groupes de réactifs :

- aldéhydes aromatiques
- thioamides de type malonique

Parmi ces derniers, deux types peuvent être envisagés : thioamides-acides IV et thioamides-esters V



IV

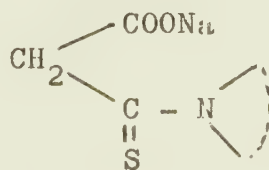


V

1) Les thioamides-acides IV donnent directement les thioamides cinnamiques par une condensation décarboxylative. Ils peuvent être préparés par condensation d'acétylacétate d'éthyle et d'isothiocyanates d'aryles. De l'utilisation de ce dernier, il résulte que cette voie présente l'inconvénient d'être limitée à l'attendus thioamides cinnamiques N-monosubstitués.

2) Les thioamides-esters V peuvent être préparés par condensation d'amines et de dithioesters correspondants. Il devient alors possible d'obtenir des thioamides mono et disubstitués.

Par contre les thioamides-esters V ne fournissent pas directement les thioamides cinnamiques mais des composés benzalmaloniques ($\text{Ph-CH=C} \begin{smallmatrix} \text{COOR} \\ \text{CSN} \end{smallmatrix}$) dans lesquels il faut supprimer le groupe alcoxy-carbonyle ($-\text{COOR}$) après la condensation de KNOEVENAGEL. Si l'élimination du groupe alcoxycarbonyle est réalisable dans le cas des esters tertiobutyliques $\left[\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3 \right]$ par désestérification thermique, elle l'est beaucoup moins facilement dans le cas des esters éthyliques ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$). L'hydrolyse alcaline de ces derniers est en effet difficile par suite de la résonance qui le stabilise. Cela nous a obligé à rechercher un autre dérivé malonique permettant l'obtention des thioamides cinnamiques. L'obtention de l'acide correspondant aux produits V étant délicate pour des raisons qui seront traitées ultérieurement, nous avons réalisé la condensation de KNOEVENAGEL avec son sel de sodium VI :



VI

En résumé nous avons préparé des thioamides cinnamiques à partir de :

- 1) thioamides maloniques à fonction acide IV, obtenus par condensation d'acétylacétate d'éthyle et d'isothiocyanates d'aryles.
- 2) thioamides maloniques obtenus à partir des dithioesters correspondants :

a - à fonction ester V

b - à fonction sel de sodium VI

VOIE 1 :

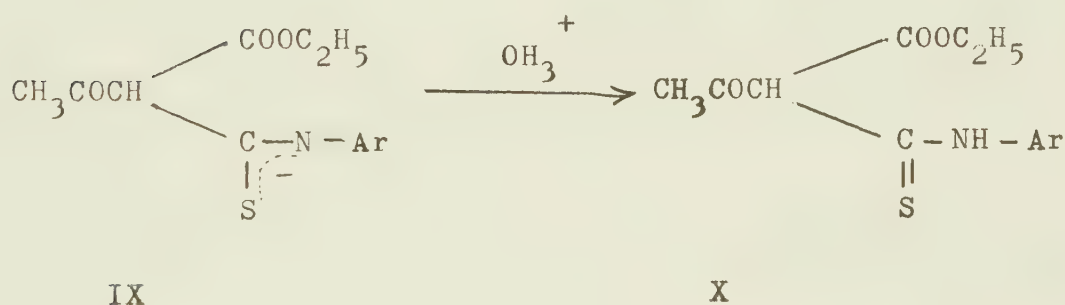
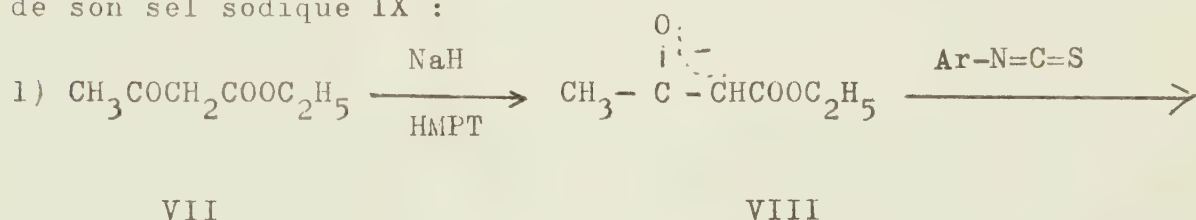
THIOAMIDES A FONCTION ACIDE IV

Les thioamides de l'acide malonique du type IV, ont été préparés pour la première fois par D.E.WORRALL (32) par condensation d'acétylacétate d'éthyle et d'isothiocyanates d'aryles dans l'éther en présence du sodium métallique. Cette réaction avait été déjà explorée par A.MICHAEL (33,34). Plus récemment, en 1965, G.BARNIKOW a repris l'étude de la condensation de produits à méthylène actif, β -céto esters (35), β -dicétones (36) et d'isothiocyanates précisant l'effet du solvant, protique (alcool éthylique) ou aprotique (éther), sur son déroulement et son mécanisme.

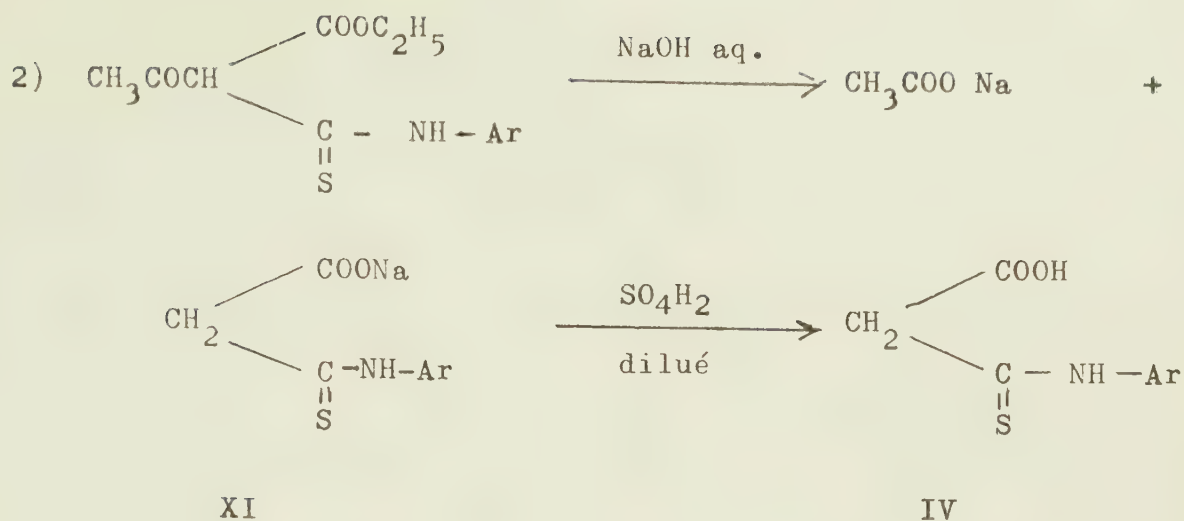
Pour notre part, nous avons réalisé cette condensation dans de l'hexamétopol (HMPT) en présence de l'hydrure de sodium comme base. L'utilisation de ce solvant aprotique facilite considérablement la condensation:

1. Le rendement passe de 50 p.100 à 95 p.100
2. La durée de la réaction passe de 36h à 1h.

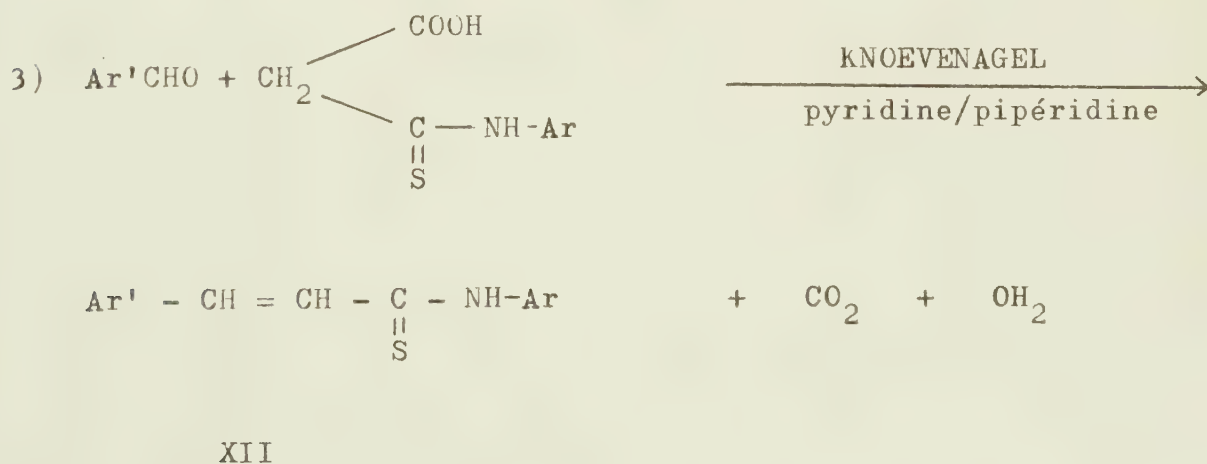
Sur le plan pratique, nous avons opéré en deux temps. Dans un premier temps, l'anion de l'ester est obtenu dans l'HMPT par action de NaH. Dans un second temps, l'isothiocyanate lui est opposé, à la température de 20-25° : la réaction est exothermique et le produit de condensation X est ensuite obtenu par acidification de son sel sodique IX :

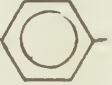


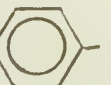
Le produit de condensation X : le (N-aryl thiocarbamoyl)-2 oxo-3 butyrate d'éthyle est traité par une solution aqueuse à 10 p. 100 d'hydroxyde alcalin; à la température ambiante en agitant jusqu'à dissolution complète. La base provoque d'une part, la scission de la liaison β-céto-ester et, d'autre part, l'hydrolyse du groupe ester éthylique. Le thioamide de l'acide malonique IV est obtenu par acidification de son sel XI.



Le passage aux thioamides cinnamiques se fait par la condensation de KNOEVENAGEL entre les thioamides IV et des aldéhydes aromatiques au sein de la pyridine, en présence de pipéridine comme base. Dans l'ensemble, les conditions mises en oeuvre sont plus douces que celles décrites habituellement (31), car nos produits se sont révélés plus actifs que les acides maloniques (température montant progressivement de 25° à 80°). Les thioamides cinnamiques XII sont obtenus avec de bons rendements.



$\text{CH}_3\text{COCH} \begin{cases} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{C} - \text{NHAr} \\ \parallel \\ \text{S} \end{cases}$			
Ar	Rdt % th.	PF	Couleur
	98	95 - 97°	jaune
CH_3O - 	97	97 - 8°	"
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ - 	92	87 - 8°	"

$\text{CH}_2 \begin{cases} \text{COOH} \\ \text{C} - \text{NHAr} \\ \parallel \\ \text{S} \end{cases}$			
Ar	Rdt % th	PF	Couleur
	81	104 - 5°	lamelles jaunesclaires
CH_3O - 	80	90 - 1°	"
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ - 	82	105°	"

ANALYSES

Ar	Ar'	Rdt % th.	PF	Couleur	C		H		N		S	
					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
		97	138°	orange	75,31	75,18	5,11	5,41	5,86	5,84	13,39	13,30
"	CH ₃ O- 	91	156°	"	71,33	71,20	5,59	5,66	5,20	5,14	11,89	11,94
"	HO-  CH ₃ O	80	* 131-3°	jaune verdâtre	67,37	67,53	5,26	5,28	4,91	4,80	11,23	11,13
"	CH ₃ O-  CH ₃ O	83	114°	jaune	68,22	68,41	5,68	5,77	4,65	4,62	10,70	10,90
		96	151-2°	"	71,33	71,35	5,58	5,62	5,20	5,11	11,89	12,14
"	CH ₃ O- 	93	172-3°	"	68,22	68,09	5,68	5,80	4,68	4,65	10,70	10,86
"	HO-  CH ₃ O	95	* 95°	"	64,76	64,63	5,39	5,61	4,44	4,45	10,15	10,30
"	CH ₃ O-  CH ₃ O	94	133°	"	65,65	65,48	5,77	5,58	4,25	4,27	9,72	9,92
		89	132-3°	jaune orange	72,09	71,77	6,00	5,97	4,94	4,93	11,31	11,19
"	CH ₃ O- 	87	164-5°	jaune	69,01	69,24	6,07	6,15	4,47	4,53	10,22	10,10
"	CH ₃ O-  CH ₃ O	86	144°	jaune verdâtre	66,47	66,34	6,12	6,03	4,08	4,25	9,33	9,17

Ces thioamides sont cristallisés dans de l'alcool dilué, ceux marqués par un astérisque sont cristallisés dans un mélange éthanol/éther de pétrole

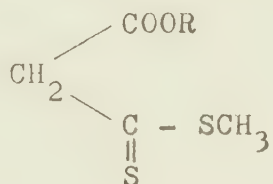
VOIE 2

THIOAMIDES DE TYPE MALONIQUE OBTENUS A PARTIR DES DITHIO-
ESTERS CORRESPONDANTS

Les thioamides cinnamiques sont alors obtenus en trois étapes :

- I- Préparation de dithioesters du type malonique
- II- Thioacylation des amines
- III- Réaction de KNOEVENAGEL

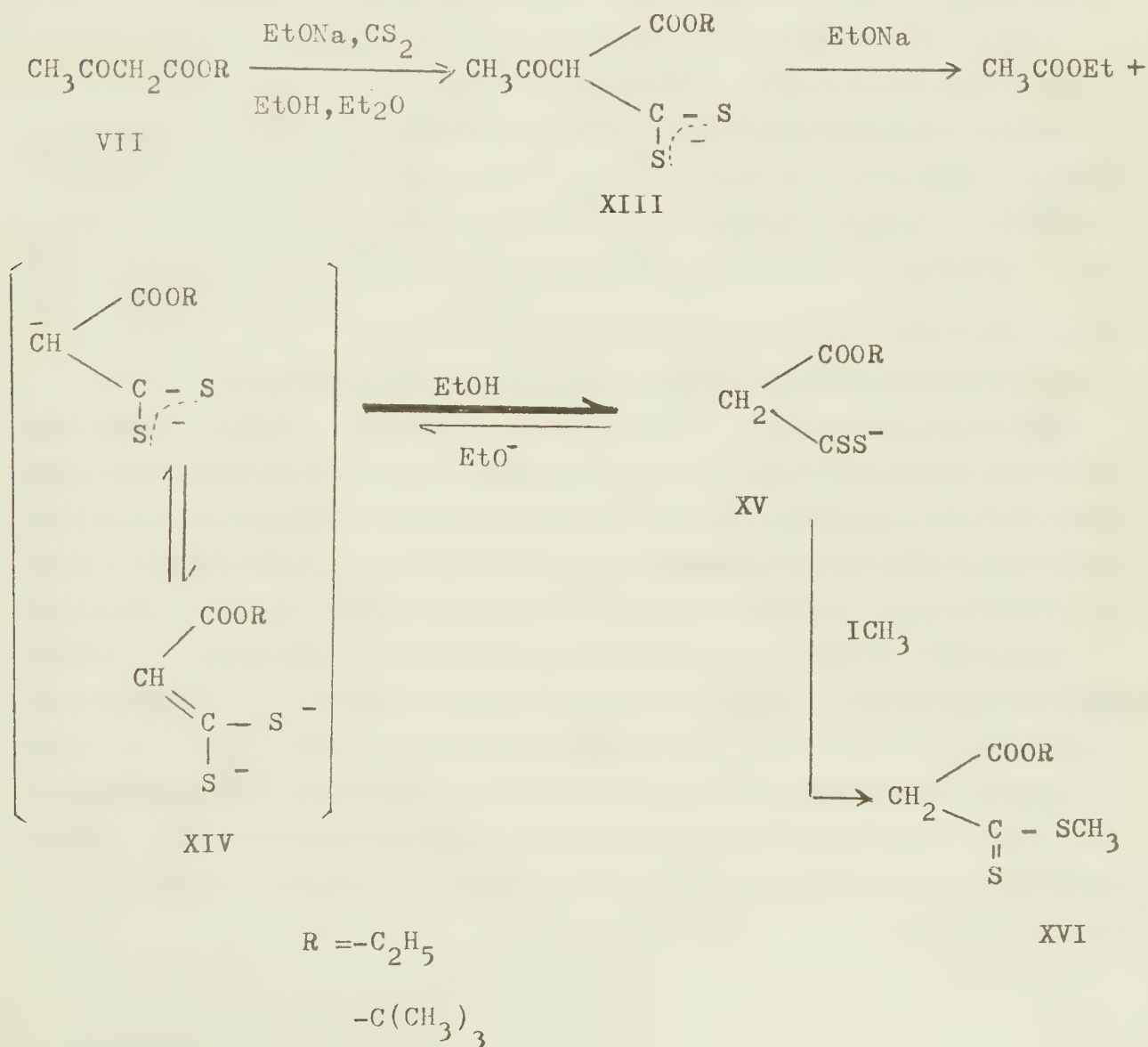
I- PREPARATION DES DITHIOESTERS MALONIQUES



Ce type de dithioester a été préparé pour la première fois par LAAKSO (37). Plus récemment, sa préparation a fait l'objet de plusieurs travaux tel que (38) à partir de malondinitrile et (39) par hydrolyse alcaline des thiadiazoles-1,2,3.

Pour notre part, nous avons utilisé la technique de LAAKSO. Elle consiste à condenser un acétylacétate d'alkyle avec du sulfure de carbone dans un mélange éthanol/éther, en présence d'une quantité équimoléculaire d'éthylate de sodium. Cette condensation aboutit directement au produit désacétylé, c'est-à-dire au dithioester malonique (S-méthyle O-alkyle) XVI.

La désacétylation qui se produit (au cours de la condensation) sur l'intermédiaire XIII paraissait en première vue peu probable. Généralement, en effet, la scission des β -céto-esters consomme une quantité équivalente de base; or, dans le milieu réactionnel il n'y a que la quantité d'éthylate de sodium nécessaire pour obtenir la condensation, sans produire la scission. Cette dernière qui ne se produit pas en milieu aprotique (37), montre que l'éthanol, par son hydrogène acide joue un rôle essentiel dans la désacétylation. Nous pensons que cette scission n'a besoin que d'une quantité



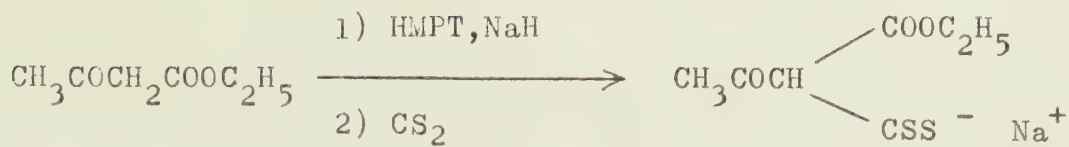
catalytique de base parce que le dianion formé XIV réagit avec l'éthanol dans une réaction d'équilibre pour donner l'éthylate de sodium et le monoanion XV. Cet équilibre est déplacé vers la droite puisque l'éthylate de sodium, dès sa régénération, agit sur une nouvelle molécule de β -céto-ester et ainsi de suite. Ainsi conduite, cette condensation donne un rendement de 45-55 p.100 en produit distillé. Nous avons constaté qu'au cours de la distillation, il se produit une décomposition importante du produit même en opérant sous pression très réduite. Cette décomposition étant inévitable, nous avons utilisé le produit de la réaction sans le distiller après en avoir éliminé tous les solvants et les matières premières par distillation sous pression réduite en chauffant au maximum à 90-100°. Pour nous assurer de la pureté relative du produit, nous l'avons comparé avec celui purifié par distillation, en utilisant la chromatographie en phase gazeuse. Le rendement en produit brut est de 80-90 p.100.

La préparation du dithioester XVI que nous venons de réaliser fait partie d'une réaction plus générale : la condensation du sulfure de carbone et des produits à méthylène actif, qui ne donnerait pas toujours des dithioesters. Cette réaction a fait récemment l'objet d'un travail général de JENSEN (40), avec étude spectroscopique des produits obtenus. Les produits à méthylène actif étudiés étaient du type malonique (malonate d'éthyle, dinitrile malonique ...). Jusqu'à présent le seul travail concernant l'acétyl-acétate d'éthyle est celui de LAAKSO (37). Cet auteur a étudié longuement la condensation en milieu protique (alcool éthylique anhydre) et en milieu aprotique (éther); dans ce dernier cas il a obtenu le $\left[\text{bis(méthylthio)méthylène} \right]$ -2 oxo-3 butanoate d'éthyle.

Le même composé a été obtenu récemment en utilisant la même technique avec un rendement de 25p.100, par THUILLIER et VIALLE (41).

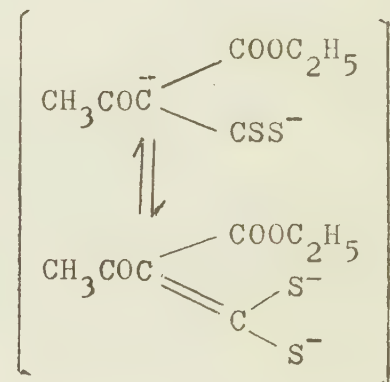
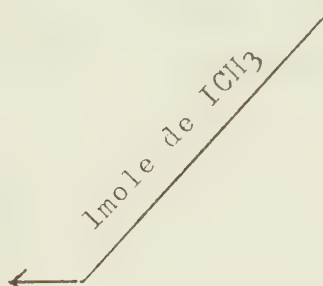
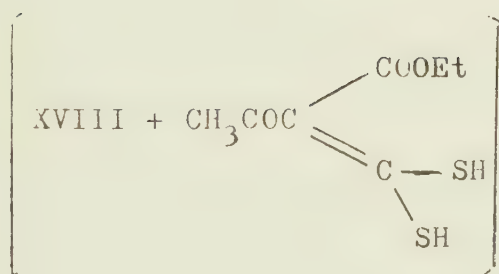
Après avoir réalisé cette condensation dans l'alcool, nous l'avons reprises dans de l'hexamétopol pour rechercher les éventuelles modifications provoquées par le changement du solvant. Nous avons utilisé comme base l'hydrure de sodium, qui l'a déjà été dans du diméthylsulfoxyde pour les condensations des aldéhydes et des cétones avec le sulfure de carbone et l'oxysulfure de carbone (42,43). L'utilisation de l'hydrure de sodium en milieu aprotique a l'avantage sur l'alcoolate en solution alcoolique, d'agir sur le composé à méthylène actif avec formation irréversible de l'anion et dégagement d'hydrogène (44).

Pour réaliser cette condensation nous avons d'abord formé le carbanion de l'acétylacétate d'éthyle par l'arrachement de l'hydrogène acide en faisant réagir l'hydrure de sodium et l'acétylacétate d'éthyle dans de l'hexamétopol. La réaction se développe facilement et rapidement à la température de 20-25°. Nous avons ensuite fait réagir le sulfure de carbone avec l'anion : la réaction est exothermique et donne naissance au composé XVII, anion d'un dithioacide. L'addition d'une quantité équimoléculaire d'iodure de méthyle au mélange réactionnel ne donne pas le dithioester attendu, mais un mélange de dithiol libre et méthylé. Ce résultat pourrait être

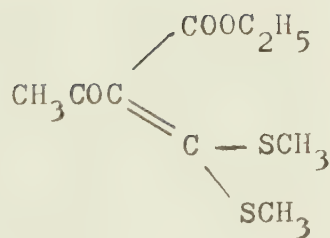


VII

XVII



2 moles de ICH_3



XVIII

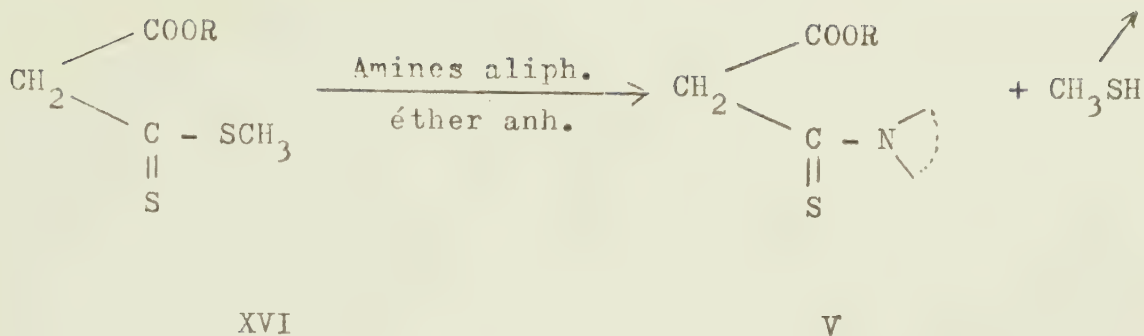
expliqué par la basicité très élevée de l'HMPT qui lui permet d'arracher l'hydrogène en α , donnant un dianion dont les charges négatives sont localisées sur les atomes de soufre. Ce dianion, traité par deux moles d'iodure de méthyle donne le composé XVIII avec un bon rendement : $\left[\text{bis(méthylthio)méthylène} \right] - 2 \text{ oxo-3 butanoate d'éthyle}$.

Les conclusions que nous pouvons tirer de cette condensation au sein des deux solvants sont les suivantes :

- 1) en milieu protique, il y a, au cours de la réaction, une désacétylation qui ne se produit pas en milieu aprotique;
- 2) lorsqu'il y a, en α de la fonction dithioacide, un hydrogène mobile, il est impossible d'obtenir un dithioester par méthylation en milieu basique (HMPT). Ce phénomène ne se produit pas en milieu acide (alcool).

II- THIOACYLATION DES AMINES

Les amines aliphatiques primaires ou secondaires réagissent violemment avec les dithioesters maloniques dans l'éther ou le benzène anhydres à la température ambiante, avec dégagement de méthane-thiol. La réaction est quantitative et donne naissance aux thioamides maloniques à fonction ester V. L'ammoniac ne réagit pas avec ces dithioesters, ni à l'état gazeux, ni en solution alcoolique anhydre. Les amines aromatiques, moins basiques que les amines aliphatiques, ne réagissent pas à la température ordinaire; le chauffage provoque la condensation de l'amine avec la fonction dithioester, mais aussi avec la fonction ester qui se trouve dans la même molécule (45,46).

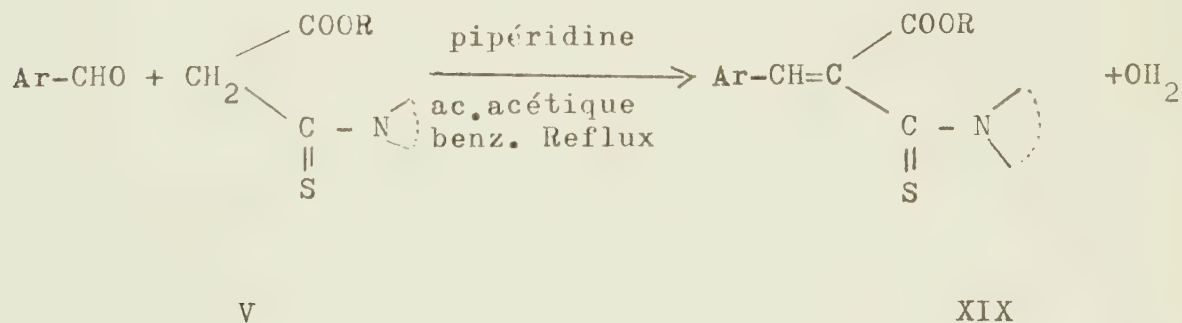


III- REACTION DE KNOEVENAGEL

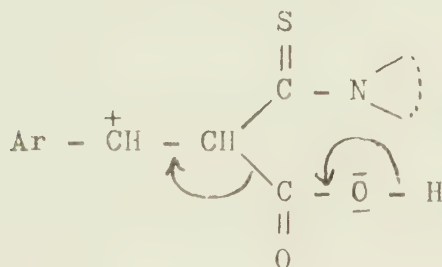
- a) thioamides maloniques à fonction ester V
- b) thioamides maloniques à fonction sel de sodium VI

a) Thioamides maloniques à fonction ester V

Nous avons réalisé la condensation des aldéhydes aromatiques avec les thioamides maloniques à fonction ester V, selon la technique générale, c'est-à-dire en chauffant à reflux dans le benzène avec séparation continue de l'eau formée :

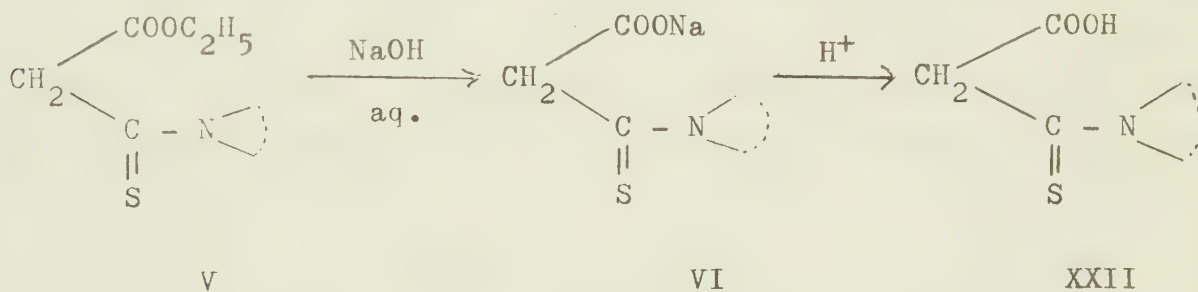


Nous pensons que la décarboxylation passe par l'intermédiaire de protonation sur le carbone en α du carboxyle :



b) Thioamides maloniques à fonction sel de sodium VI

Nous avons appliqué la réaction de KNOEVENAGEL aux thioamides à fonction acide salifié, parce que nous n'avons pas pu obtenir l'acide libre avec de bon rendement par suite de la décomposition de ces thioamides aliphatiques en milieu acide, même à la température ambiante.



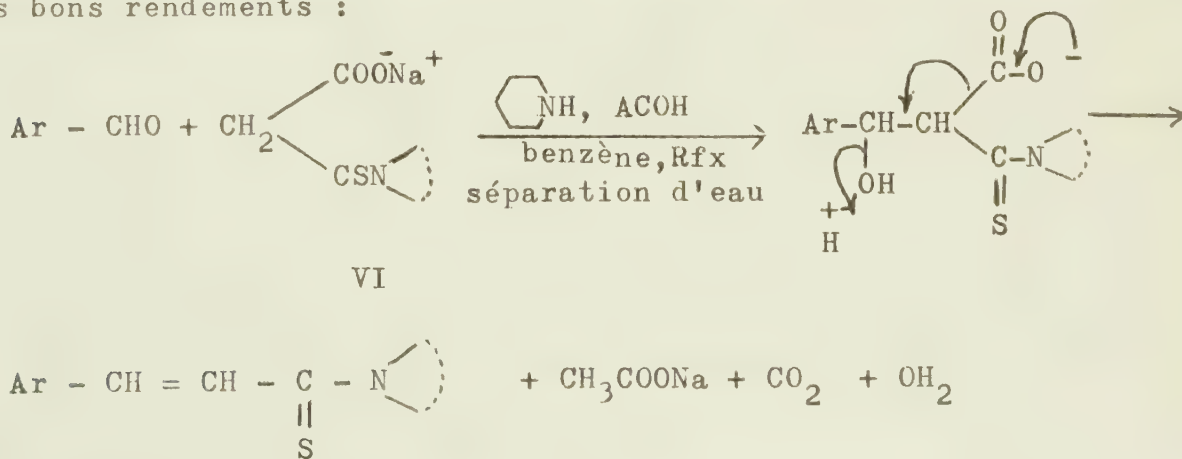
Pour éviter cette décomposition, nous avons arrêté l'hydrolyse de l'ester au stade du sel de sodium. Après avoir préparé les

thioamides VI, notre objectif était de trouver une technique de la réaction de KNOEVENAGEL applicable au sel de sodium d'un dérivé malonique et qui assure en même temps la condensation et la décarboxylation.

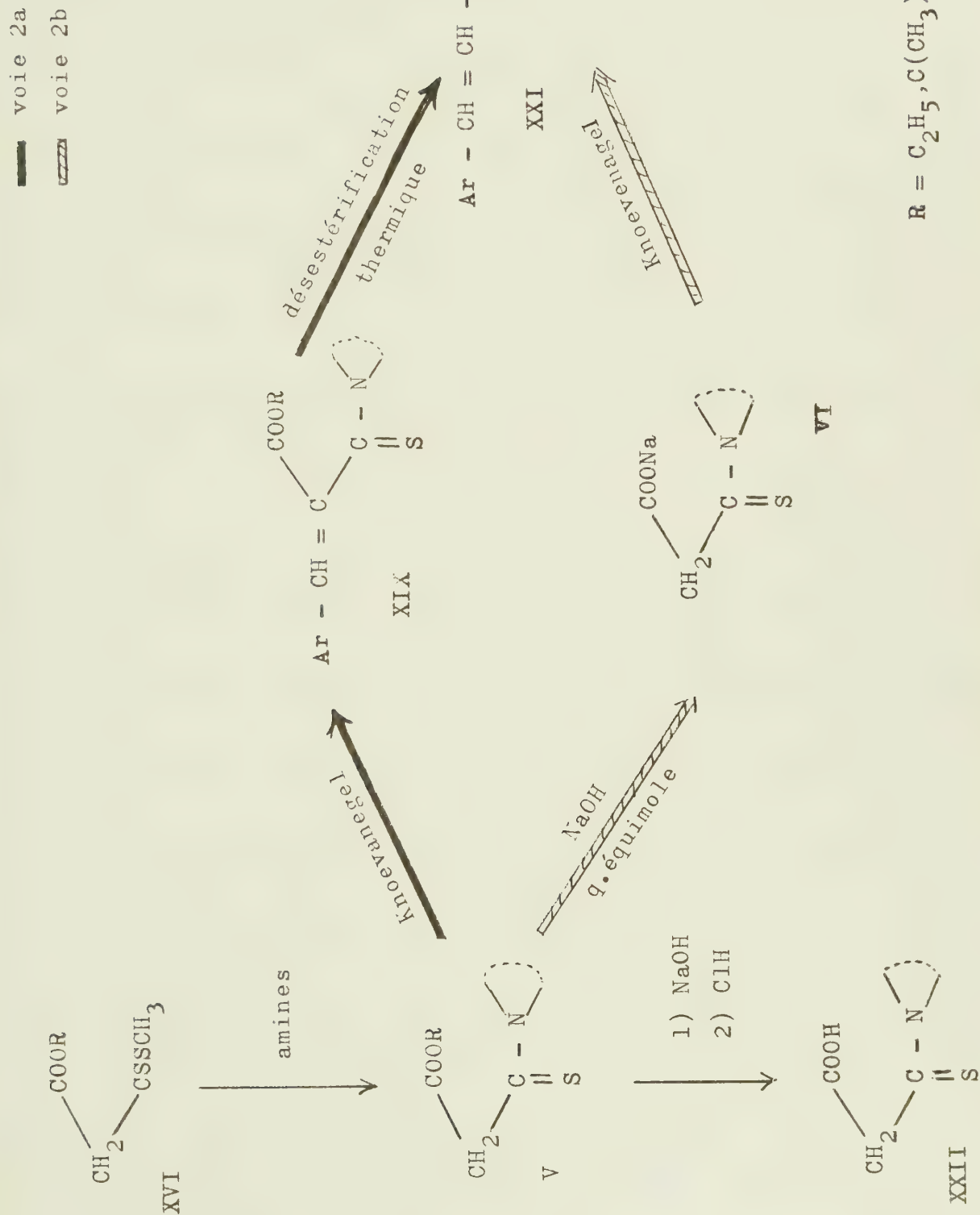
Dans le mécanisme de la condensation décarboxylative (30) on constate que la décarboxylation se produit sur l'anion (carboxylate) puisque la réaction se développe dans de la pyridine qui joue deux rôles :

- 1- comme base, elle ionise le carboxyle en ion carboxylate
- 2- par son acide conjugué, elle assure le rôle de donneur de protons nécessaire pour terminer la réaction.

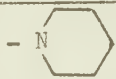
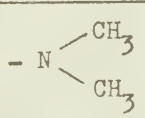
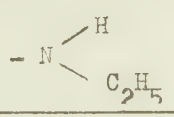
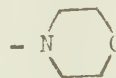
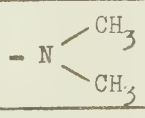
Dans notre cas, nous réalisons la réaction au sein d'un mélange benzène-pipéridine sur l'ion carboxylate (sel de sodium). Il nous suffit donc d'ajouter au milieu réactionnel un composé donneur de protons qui sera l'accepteur de cation Na^+ après la décarboxylation. Nous avons ajouté au mélange une quantité stoechiométrique d'acide acétique (l'acide acétique est moins acide que l'acide XII, donc il ne peut pas le déplacer de son sel sodique). Cette technique nous a fourni les thioamides cinnamiques avec de très bons rendements :



SCHEMA GENERAL



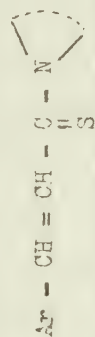
$\begin{array}{c} \text{COOR} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{CS}_2\text{SCH}_3 \end{array}$ XVI			
R	Rdt % th.	Eb	Couleur
- C ₂ H ₅	84	Eb _{14mm} = 124-8°	orange
- C(CH ₃) ₃	83	Eb _{18mm} = 132-4°	orange
Rendement en produit brut non distillé			

$\begin{array}{c} \text{COOR} \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \\ \diagdown \\ \text{C} = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ V				
R	- N 	Rdt % th.	PF	Couleur
- C ₂ H ₅	- N 	100	48-9°	blanc
"	- N 	100	29-30°	blanc-jaunâtre
"	- N 	100	huile	jaune
"	- N 	100	huile	jaune
-C(CH ₃) ₃	- N 	100	62°	blanc
"	- N 	100	66-67°	"
Rendement en produit brut				

$\begin{array}{c} \text{COONa} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array} \\ \\ \text{S} \end{array}$				VI
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array}$	Rdt % th.	PF	Couleur	
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array} \text{O}$	80	280°	blanc	
$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array}$	78	284°	"	
$-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	82	258°	"	
$-\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	79	133°	"	
Rendement en produit cristallisé				

$\text{Ar} - \text{CH} = \text{C} \begin{array}{c} \text{COOR} \\ \diagup \diagdown \\ \text{C} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array} \\ \\ \text{S} \end{array}$						XIX
R	Ar	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array}$	Rdt % th.	PF	Couleur	
$-\text{C}_2\text{H}_5$		$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array} \text{O}$	82	98°	blanc-jaunâtre	
$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$		$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array} \text{O}$	81	99-100°	"	
"	$\text{CH}_3\text{O}-$ 	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array} \text{O}$	80	137°	"	
"		$-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	78	87-8°	blanc	
Rendement en produit cristallisé						

(suite)



221

ANALYSE

- N - 	Ar	Rdt % th.	PF	Couleur	C		H		N		S	
					Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
- N -  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$		80	126°	jaune	65,15	65,27	6,76	6,82	6,33	6,33	14,48	14,46
"	 $\begin{array}{c} \text{HO} \\ \text{CH}_3 \end{array}$	74	135°	"	60,76	60,87	6,32	6,36	5,90	5,90	13,50	13,43
"	 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	73	121°	"	62,15	62,40	6,77	6,74	5,58	5,55	12,75	13,03
		85	101-2°	"	72,72	72,59	7,35	7,39	6,06	6,26	13,65	14,02
"	 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{O} \end{array}$	85,5	98	"	69,00	68,51	7,27	7,34	5,36	5,38	12,22	12,26
"	 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{O} \end{array}$	86	135°	"	66,00	65,92	7,21	7,32	4,81	4,95	11,00	10,89

Rendement en produit cristallisé

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

- N-phényl thiocinnamamide III :

Dans un ballon à trois cols de 250cm³, mettre 2,43g (0,1mole) de magnésium en tournure, lavé à l'éther et séché à l'étuve, 30-40cm³ de THF anhydre, un cristal d'iode, deux gouttes d'iodure de méthyle ou de bromure d'éthyle et 0,5cm³ de bromostyrène. Amorcer la réaction entiédissant dans un bain d'eau à 30-40°. Ajouter ensuite par petites portions 18,3g (0,1 mole) de bromostyrène dissous dans 30-40cm³ de THF anhydre en maintenant la température à 40°. Chauffer pendant 1h à 70-80°. Le magnésien vinylique étant formé, refroidir à la température ambiante et ajouter 13,5g (0,1mole) d'isothiocyanate de phényle. Continuer l'agitation pendant 2h à 25-30° puis traiter par de l'acide chlorhydrique dilué à 0°, extraire à l'éther, sécher sur Na₂SO₄, éliminer le solvant. L'huile brute obtenue est cristallisée dans l'éthanol.

Rendement = 25%. P.F. = 138°

- (N-aryl thiocarbamoyl)-2 oxo-3 butyrate d'éthyle X :

Dans un ballon à trois cols de 500cm³ mettre 5,5g de NaH en dispersion à 50 p.100 dans de l'huile (0,11 mole) et de 50cm³ de HMPT. Ajouter goutte à goutte, en 30 minutes, 13g (0,1 mole) d'acétylacétate d'éthyle en maintenant la température à 20-25° (il y a dégagement important d'hydrogène). Ajouter ensuite 0,1 mole d'isothiocyanate d'aryle par petites portions; la réaction est exothermique la température s'élève à 35-40°. Continuer l'agitation pendant 1 heure, refroidir à 0° et ajouter 150cm³ d'éther, 10cm³ d'eau goutte à goutte, pour détruire l'excès de NaH, puis 200cm³ d'eau. Séparer la phase étherée qui extrait les produits neutres (surtout l'huile véhicule de NaH). Acidifier la phase aqueuse à 5° par de l'acide chlorhydrique dilué, extraire à l'éther, sécher, chasser le solvant : l'huile résiduelle se prend en masse jaune claire. La laver à plusieurs reprises avec une solution (20% alcool, 80% eau), essorer, sécher sur P₂O₅ → poudre blanche jaunâtre.

- Acide (N-aryl thiocarbamoyl)-2 acétique IV :

Hydrolyser le thioamide X dans la soude aqueuse à 10 p.100 à la température ordinaire en agitation jusqu'à ce que le produit soit complètement dissous. Laver la solution aqueuse alcaline avec de l'éther pour éliminer les impuretés neutres. Acidifier par de l'acide sulfurique dilué à 0-5°, extraire à l'éther, sécher, chasser le solvant. Cristalliser le produit brut dans de l'eau chaude (il ne faut pas trop chauffer pour éviter la décarboxylation)

- N-aryl thiocinnamamide XII :

Dans un ballon de 25cm³ muni d'un réfrigérant, mettre 1,06g (0,01 mole) aldéhyde benzoïque, 0,01 mole du thioamide IV et 4cm³ de pyridine. Agiter jusqu'à dissolution complète. Ajouter ensuite 0,15cm³ de pipéridine : la réaction démarre à la température ambiante et il se dégage de l'anhydride carbonique (il faut mettre un grain de Carborundum pour faciliter le dégagement). Laisser 1h à cette température en agitant de temps en temps, puis élever ensuite la température progressivement en 1h à 80°. Maintenir à 80-85° 1/2 heure, laisser la température baisser à 35-40° et verser sur de la glace pilée. Essorer, sécher, cristalliser le produit brut dans de l'alcool basolu.

N.B.- Si le thioamide ne cristallise pas et reste sous forme d'huile dans la glace pilée, extraire à l'éther, chasser le solvant, cristalliser le résidu dans l'éthanol.

- (Méthylthio thiocarbonyl)-2 acétate d'alkyle XVI :

Dans un ballon de 3 litres muni d'un réfrigérant à garde de chlorure de calcium, mettre 350cm³ d'éthanol anhydre, 23g de sodium en petits morceaux et agiter jusqu'à dissolution totale du métal. Ajouter ensuite à chaud, 1 mole d'acétylacétate d'alkyle, mélanger refroidir à 20°, ajouter 350cm³ d'éther anhydre et 84g de sulfure de carbone (1,1 mole). Mélanger, puis chauffer à reflux pendant 20 heures. Refroidir, ajouter en agitant et par petites portions une solution de 126g de sulfate de méthyle dans un volume égal d'éther anhydre. Chauffer à reflux pendant 1 heure, refroidir puis

ajouter 2-3 litres d'eau. Séparer la phase étherée, la laver à l'eau, sécher, chasser le solvant, éliminer les matières premières par distillation sous pression très réduite en chauffant au bain d'huile à 95-100°. Le produit de la réaction reste comme résidu dans le ballon à distiller. Rendement = 80-90%.

- [Bis(méthylthio)méthylène]-2 oxo-3 butyrate d'éthyle XVIII :

Dans un ballon à trois cols de 500cm³, mettre 5,5g de NaH (suspension à 50 p.100 dans de l'huile), soit 0,11 mole et 50cm³ de HMPT. Ajouter ensuite 13g (0,1 mole) d'acétylacétate d'éthyle, goutte à goutte, en 30 minutes, en maintenant la température à 20-25°. Une fois le dégagement d'hydrogène terminé, ajouter 8,4g (0,11 mole) de sulfure de carbone par petites portions. Il se produit une réaction exothermique et la température s'élève à 35-40°. Poursuivre l'agitation pendant 1h, ajouter ensuite 32g (0,22 mole) d'iodure de méthyle à la température ordinaire et continuer l'agitation pendant 1h. Ajouter 200cm³ d'éther éthylique, 200cm³ d'eau à basse température, séparer la phase étherée, extraire la phase aqueuse 2 fois à l'éther. Réunir les phases étherées, les laver à deux reprises avec de l'eau, sécher sur Na₂SO₄, chasser le solvant, distiller l'huile résiduelle, Eb_{0,4mm} = 120° - Rendement 68% .

- (N-Alkyl thiocarbamoyl)-2 acétate d'alkyle V :

Dans un ballon de 250cm³, introduire 0,1 mole du dithioester XVI, 60-80cm³ d'éther anhydre (ou de benzène anhydre). Ajouter ensuite à la température ambiante, 0,11 mole d'amine, mélanger. La réaction est exothermique avec dégagement de méthane-thiol . Laisser quelques

heures en repos et chasser le solvant; le thioamide est obtenu avec un rendement quantitatif.

N-B.- Dans le cas d'amines volatiles il faut ajouter en un large excès.

- Benzyliuène-2 (N-alkyl thiocarbamoyl)-2 acétate d'alkyle XIX :

Dans un ballon de 50cm³ surmonté d'un appareil de DEAN-STARK introduire 0,02 mole du thioamide V, 0,02 mole d'aldéhyde aromatique 20cm³ de benzène anhydre, 0,01cm³ de pipéridine et 0,25cm³ d'acide acétique. Chauffer au bain d'huile (à 135-150°) jusqu'à l'élimination complète de 0,36cm³ d'eau (il faut environ 6h). Chasser le solvant et cristalliser le produit brut dans l'alcool dilué.

- N-alkyl thiocinnamamide XXI : (voie 2a)

Chauffer dans un bain d'huile 1g du thioamide XIX dont $R=C(CH_3)_3$ mélangé à 50mg d'acide p-toluènesulfonique . Lorsque la température du bain atteint 90-105° (T. du produit : 80-90°) on observe un dégagement de gaz (isobutène). Laisser 5 min. à cette température. Si l'on arrête l'opération à ce stade, on obtient, après cristallisation, l'acide correspondant XX. Si l'on continue le chauffage à 155°-170° (T. du produit : 150-160°), il y a dégagement de CO₂. Après 5 min. à cette température, laisser refroidir, puis cristalliser le résidu dans l'alcool dilué.

Rendement = 85% en thioamide cristallisé.

- (N-alkyl thiocarbamoyl)-2 acétate de sodium VI :

Ajouter 0,1 mole du thioamide V à fonction ester éthylique à une solution de 4g NaOH (0,1 mole) dans 300-400cm³ d'eau. Agiter mécaniquement jusqu'à dissolution complète du produit. Laver la solution à l'éther (pour éliminer les impuretés), chasser l'eau sous vide, cristalliser le sel de sodium obtenu dans un mélange d'alcool à 95° et d'éther.

- N-alkyl thiocinnamamide XXI : (voie 2b)

Dans un ballon de 50cm³ surmonté d'un appareil de DEAN-STARK, introduire 0,01 mole d'aldéhyde aromatique, 0,01 mole de thioamide VI, 20cm³ de benzène anhydre, 0,01 x 1,2 mole d'acide acétique et 0,1 cm³ de pipéridine. Chauffer à reflux au bain d'huile (135-145°) le temps nécessaire à l'élimination de 0,01 mole d'eau (0,18cm³), soit 3 à 6 heures. Laisser refroidir à 40°, ajouter 10cm³ d'eau (pour dissoudre l'acétate de sodium formé), séparer la phase benzénique, la laver à l'eau, la sécher, chasser le benzène. Cristalliser le thioamide brut obtenu dans de l'éthanol.

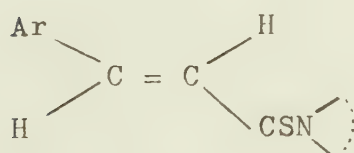
CHAPITRE III

THIOAMIDES CINNAMIQUES

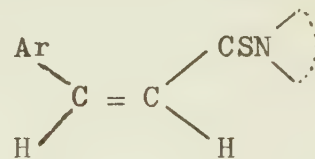
STEREOCHIMIE

CONFIGURATION ET CONFORMATION DES THIOAMIDES CINNAMIQUES

Les thioamides cinnamiques, par suite de leur double liaison, peuvent exister sous deux formes isomères géométriques cis et trans:



trans



cis

Nous avons utilisé les spectres RMN pour déterminer leur configuration et, par la suite, pour en déduire leur conformation. Cette étude a porté sur les thioamides cinnamiques préparés par les deux méthodes exposées au chapitre précédent.

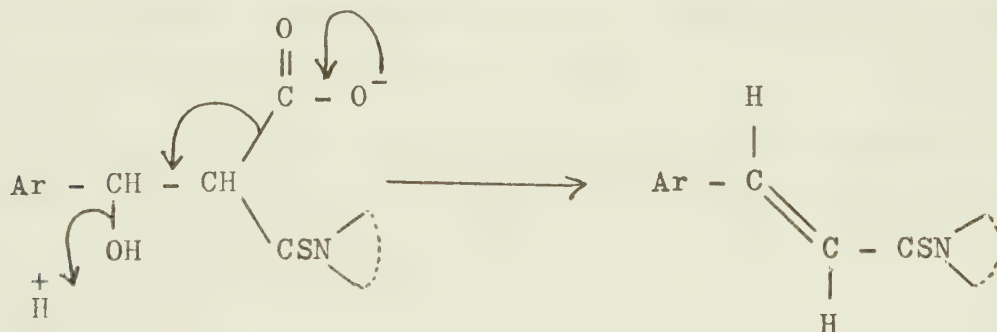
PREMIERE METHODE : ORGANOMAGNESIENS VINyliQUES

Dans la préparation des organomagnésiens vinyliques, il a été mentionné (50) qu'il y a une rétention de configuration de l'halogénure de départ. Comme nous sommes partis de bromostyrène trans, le thioamide cinnamique obtenu doit aussi présenter la configuration trans.

DEUXIEME METHODE : CONDENSATION DE KNOEVENAGEL

1) Thioamides maloniques à fonction acide :

Cette condensation nous a fourni aussi l'isomère trans. D'ailleurs, dans ce type de condensation (27), il est prévu que les deux groupes les plus volumineux sont en trans. Cette formation préférentielle trans confirme que la déshydratation et par conséquent l'introduction de la double liaison est postérieure à la décarboxylation, sinon on aurait du obtenir un produit cis ou trans selon la grandeur du groupe thioamide par rapport au groupe carboxyle :

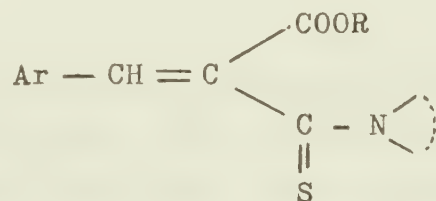


2) Thioamides maloniques à fonction sel alcalin ;

La réaction de KNOEVENAGEL réalisée avec les thioamides à fonction carboxylate de sodium suit un cours identique à celui des thioamides à fonction acide = l'isomère obtenu est le trans.

3) Thioamides maloniques à fonction ester :

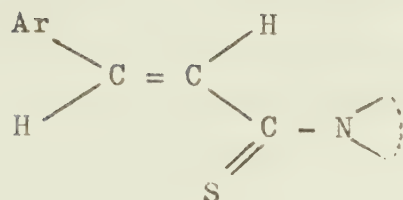
La réaction de KNOEVENAGEL effectuée avec ces thioamides fournit les thioamides éthyléniques trisubstitués :



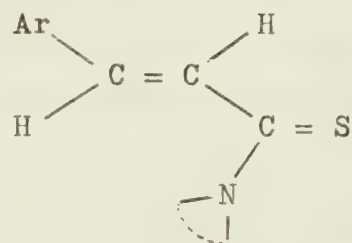
Les thioamides cinnamiques sont obtenus par désestérification puis décarboxylation thermiques. La désestérification thermique ne change pas la stéréochimie puisqu'elle ne touche pas à des liaisons du carbone éthylénique. C'est ensuite la décarboxylation thermique qui intervient quelle que soit la stéréochimie de produit de départ, la décarboxylation thermique aboutit toujours à l'isomère le plus stable thermodynamiquement, c'est-à-dire à l'isomère trans (la décarboxylation se fait à 160°).

Les résultats obtenus par spectre RMN sont rassemblés dans le tableau I; la constante de couplage $J = 16$ Hz, ce qui confirme la structure trans de ces thioamides.

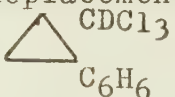
Les deux conformations possibles sont :



s-cis



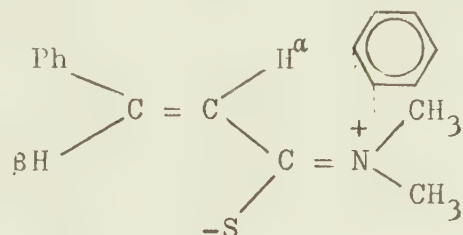
s-trans

Nous avons pu préciser la conformation privilégiée de ces thioamides par l'étude de l'effet de solvants en RMN. On sait que lorsque les spectres de RMN sont pris en solution dans du benzène, le solvant induit des déplacements chimiques des différents protons de manière souvent sélective, le sens et l'importance des déplacements induits par le benzène étant plus ou moins liés à la structure moléculaire. Les spectres sont faits dans le deutérochloroforme, puis dans le benzène et l'on observe les déplacements subis par les pics de résonance des protons considérés 

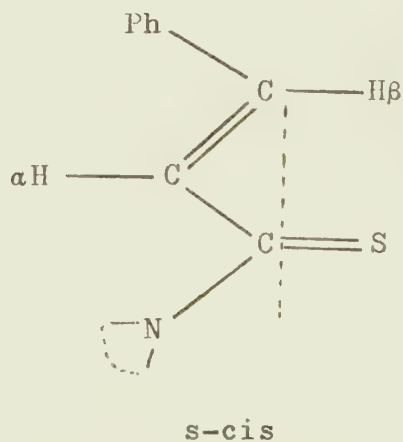
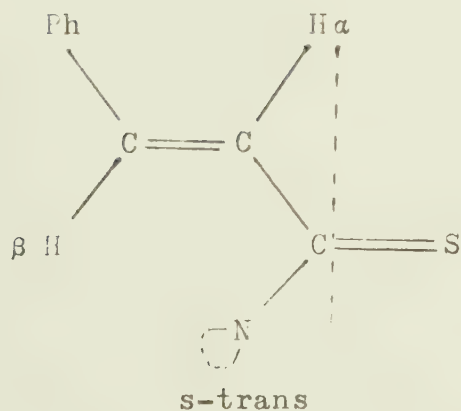
Ces déplacements sont négatifs lorsque ces protons sont déplacés vers les champs faibles par le benzène et positifs lorsqu'ils sont déplacés vers les champs forts.

L'étude de l'effet de solvants a permis la détermination des structures des cétones cycliques (51-55) des nitriles et des esters cycliques (56). Ainsi, elle a aidé à attribuer la conformation privilégiée s-cis ou s-trans à des cétones α - β éthyléniques (57-59). L'utilisation du benzène comme solvant de nos thioamides

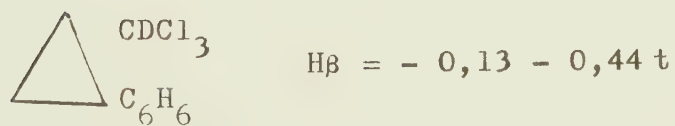
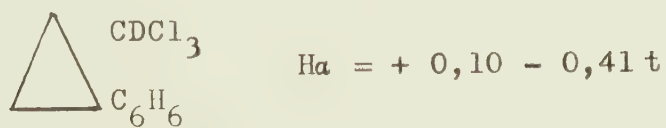
entraîne une association entre la fonction thioamide et le benzène de telle sorte que l'atome d'azote partiellement positif soit placé dans la région des électrons π du noyau benz. et que l'atome de soufre, partiellement négatif, soit aussi loin que possible du centre du noyau benzénique (60), tout comme dans la règle de



CONNOLLY-Mc CRINDLE (53). Cette association entraîne un déplacement dimagnétique de tous les protons se trouvant derrière un plan imaginaire passant par le carbone du groupe thiocarbonyle et perpendiculaire à l'axe C=S et un déplacement paramagnétique de tous les protons se trouvant en avant de celui-ci :



Les résultats rassemblés dans le tableau I sont en faveur de la conformation s-cis puisque :



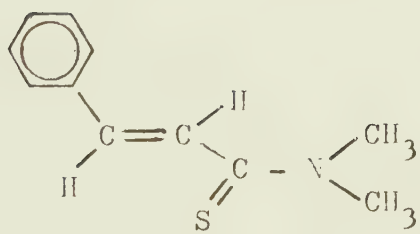
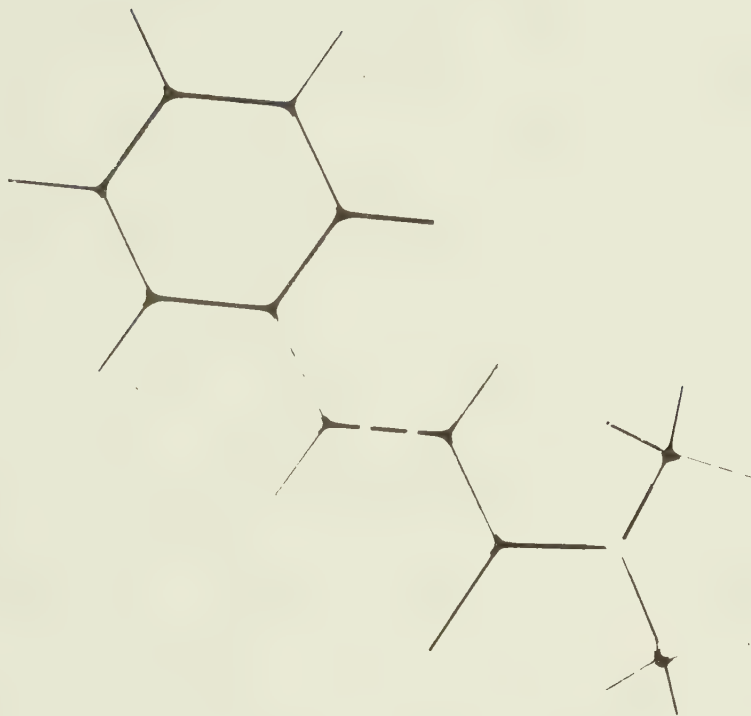


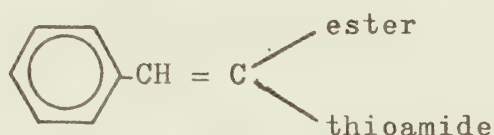
Fig.1 : modèle de DREIDING de N,N-diméthyl thiocinnamamide

Chemical structure	Ha		Hβ		J Hz
	CDCl ₃	benzène	CDCl ₃	benzène	
	2,99	3,15	2,23	1,98	16
	3,00	3,19	2,19	1,82	"
	2,98	3,39	2,21	1,77	"
	2,94	3,20	2,33	2,13	"
	2,92	3,02	2,40	2,15	"
	3,15	3,44	2,22	2,03	"
	2,96	3,31	2,05	1,92	"

TABLEAU I

CONFIGURATION ET CONFORMATION DES COMPOSES ETHYLENIQUES SUBSTITUES XIX

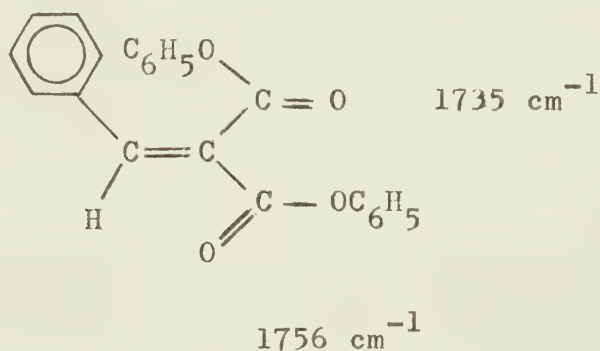
Nous avons ensuite étudié à l'aide des spectres UV, IR et RMN, la stéréochimie géométrique des produits éthyléniques XIX, Trisubstitués résultant de la condensation de KNOEVENAGEL. Les modèles de DREIDING de ces thioamides montrent la présence d'une



restriction stérique considérable due à un encombrement spatial entre les groupes ester, thioamide et phényle. Cette restriction empêche une coplanéité parfaite de la molécule et réduit le recouvrement latéral des orbitales π (61,62). Cette inhibition de résonance se traduit clairement en spectre UV par un effet hypsochrome des bandes d'absorption du noyau phényle (la bande d'absorption de la plus grande longueur d'onde passe de 350nm dans les thioamides cinnamiques à 325nm dans les thioamides XIX).

Comme les bandes d'absorption de $\text{>C}=\text{S}$ des thioamides ne sont pas bien identifiées, l'intérêt du spectre IR s'est réduit à préciser la position des bandes d'absorption du carbonyle du groupe ester. J.ZABICKY (63) et LUU DUC (64) ont mis à profit les résultats obtenus par spectre IR pour déterminer la configuration géométrique des composés $\text{Ar-CH}=\text{CYX}$, ($\text{Y}=\text{CN}$, $\text{X}=\text{COOEt}$ ou CONH_2) en considé-

rant que la fonction ester, qui donne une bande d'absorption de $\text{>C} = \text{O}$ conjugué est trans avec le phényle et celle qui donne une bande d'absorption de $\text{>C} = \text{O}$ saturé est cis avec le phényle. Mais comme il a été montré récemment par CURRIE (65), la conformation joue un rôle très important dans le déplacement des bandes d'absorption : un ester cis avec le phényle mais de conformation s-trans peut donner une bande d'absorption de $\text{>C} = \text{O}$ à une fréquence inférieure à celle d'un ester trans avec le phényle mais de conformation s-cis.

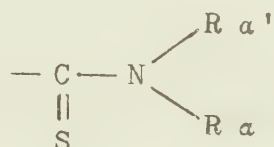


Donc, le spectre I.R. est insuffisant pour l'attribution d'une configuration géométrique à ces composés.

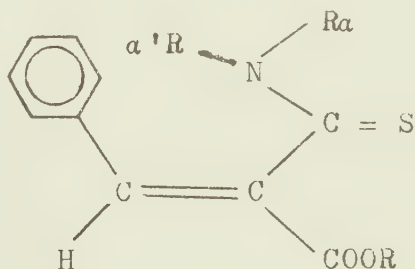
C'est surtout le spectre RMN qui nous a apporté les éléments essentiels. Les spectres RMN ont été utilisés par TIMMONS (57) et HAYASHI (66) pour étudier respectivement la stéréochimie des cétones α, β -insaturées et des β -cyano cinnamates d'éthyles; plus récemment CURRIE (67) a fait une étude plus générale sur ces dérivés en faisant varier la nature des groupes en α (2 cétones, cétone-ester, 2 esters, ester-nitriles). Dans notre travail, les deux groupes en α sont ester et thioamide. Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux

II, III : nous pouvons en tirer les informations suivantes :

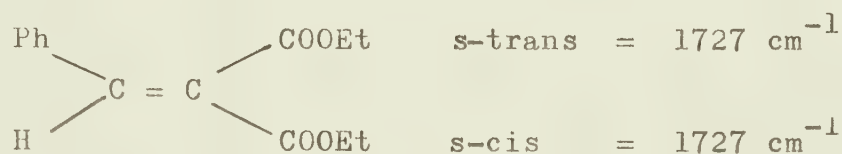
1) Dans les thioamides, comme dans les amides, la liaison C-N possède un certain caractère éthylnique et la rotation autour de cette liaison est restreinte. Par conséquent, les deux groupes substitués sur l'azote ne donnent pas le même déplacement chimique, le groupe R_α étant plus déplacé vers les champs faibles



2) Dans le groupe cis avec le phényle (ester ou thioamide), la répulsion entre le phényle et la charge négative sur la double liaison polarisée du carbonyle ou du thiocarbonyle favorise une conformation s-trans (67-68); il en résulte que le reste de ce groupe ($RO-$ ou $\begin{smallmatrix} R \\ R \end{smallmatrix} > N-$) se trouve dans la région riche en électrons du noyau phényle et doit subir un déplacement diamagnétique. Les tableaux montrent que ce sont les protons de l'amine (groupe $R_{\alpha'}$) qui sont déplacés vers les champs forts, alors que ceux de l'ester ne le sont pas. Donc ces thioamides éthylniques ont une configuration cis (phényle et thioamide sont cis) avec conformation s-trans

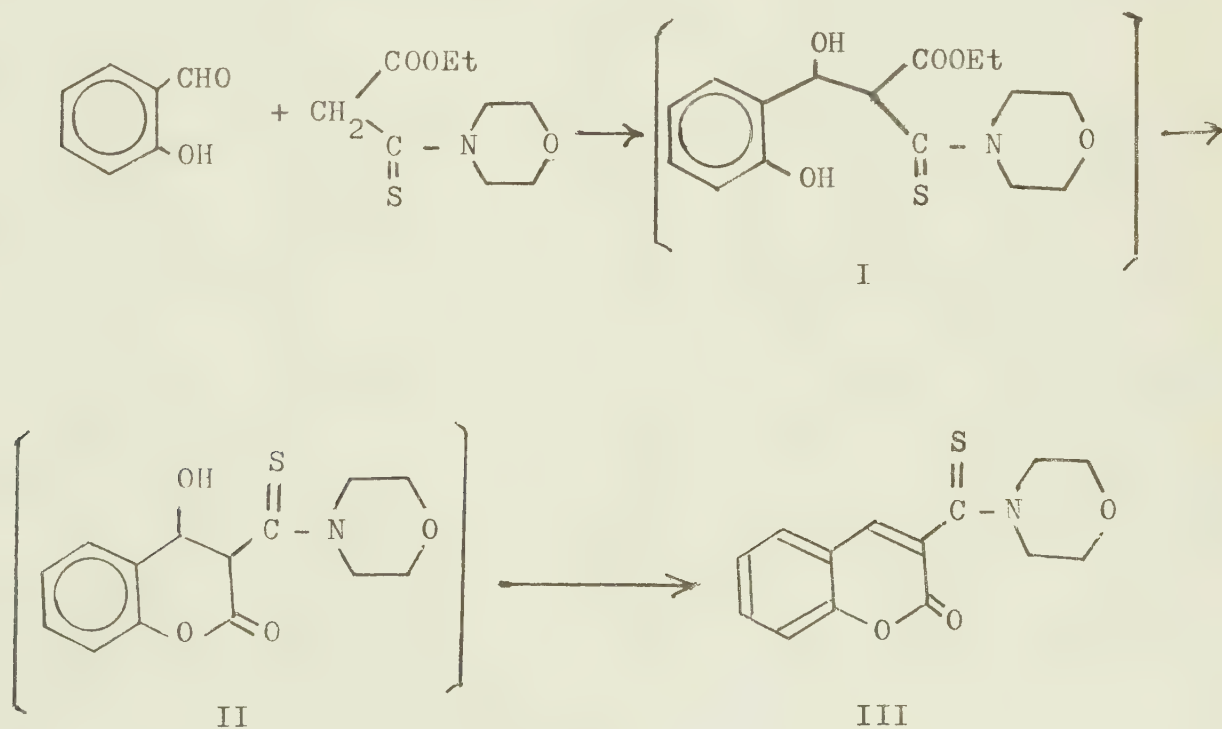


3) La conformation de la fonction ester (trans avec le phényle) est moins certaine. Par analogie avec l'interprétation du spectre du benzylidène-malonate d'éthyle obtenu par CURRIE (65), on pourrait attribuer



une conformation s-cis aux esters tertibutyliques ($1715\text{-}1728 \text{ cm}^{-1}$) et une conformation s-trans à l'ester éthylique (1700 cm^{-1}).

Enfin, la voie chimique par cyclisation ne donne pas d'indications sur la stéréochimie (61,69) puisque, dans la formation du coumarine, la cyclisation de l'alcool intermédiaire (I) intervient avant la déshydratation qui détermine la stéréochimie.



	R.M.N.			I.R.	U.V.
	CH_3^a	$\text{CH}_3^{a'}$	$(\text{CH}_3)_3$	$\text{C}=\text{O}_{\text{cm}^{-1}}$	en nm.
$\begin{array}{c} \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3^{a'} \\ \text{CH}_3^a \end{array} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	6,50	6,68	8,52	1753	-
$\begin{array}{c} \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \diagup \\ \text{Ph}-\text{CH}=\text{C} - \text{C} - \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$	6,47	6,85	8,47	1728	320
$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} - \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	6,43	6,58	-	-	350

TABLEAU II : thioamides N-diméthyl

	R.M.N.		I.R.	U.V.
	$\begin{array}{c} \alpha' \quad \beta' \\ - \text{C} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \alpha \quad \beta \end{array}$	ester	$\text{C}=\text{O}_{\text{cm}^{-1}}$	phényle n.m.
$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	CH_2^a : 5,72 $\text{CH}_2^{a' \beta' \beta}$: 6,23	CH_2 : 5,79 CH_3 : 8,72	1740	-
$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{Ph}-\text{CH}=\text{C} - \text{C} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$	CH_2^a : 5,68 CH_2^β : 6,20 $\text{CH}_2^{a' \beta'}$: 6,63	CH_2 : 5,70 CH_3 : 8,67	1700	325
$\begin{array}{c} \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \diagup \\ \text{CH} - \text{C} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$	CH_2^a : 5,65 $\text{CH}_2^{a' \beta' \beta}$: 6,23	$(\text{CH}_3)_3$ 8,53	1725	-
$\begin{array}{c} \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \diagup \\ \text{Ph}-\text{CH}=\text{C} - \text{C} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array}$	CH_2^a : 5,63 CH_2^β : 6,22 $\text{CH}_2^{a' \beta'}$: 6,57	$(\text{CH}_3)_3$ 8,47	1715	325
$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \quad \text{O} \end{array}$	$\text{CH}_2^{a a'}$: 5,87 $\text{CH}_2^{\beta \beta'}$: 6,20	-	-	350

TABLEAU III : thioamides N-morpholino

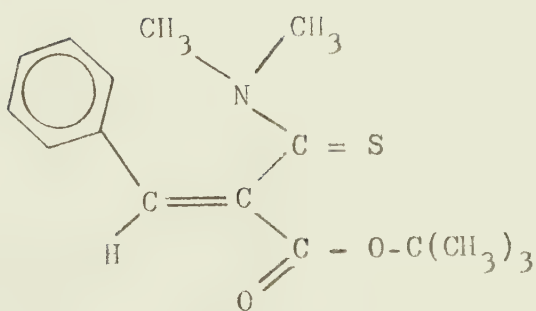
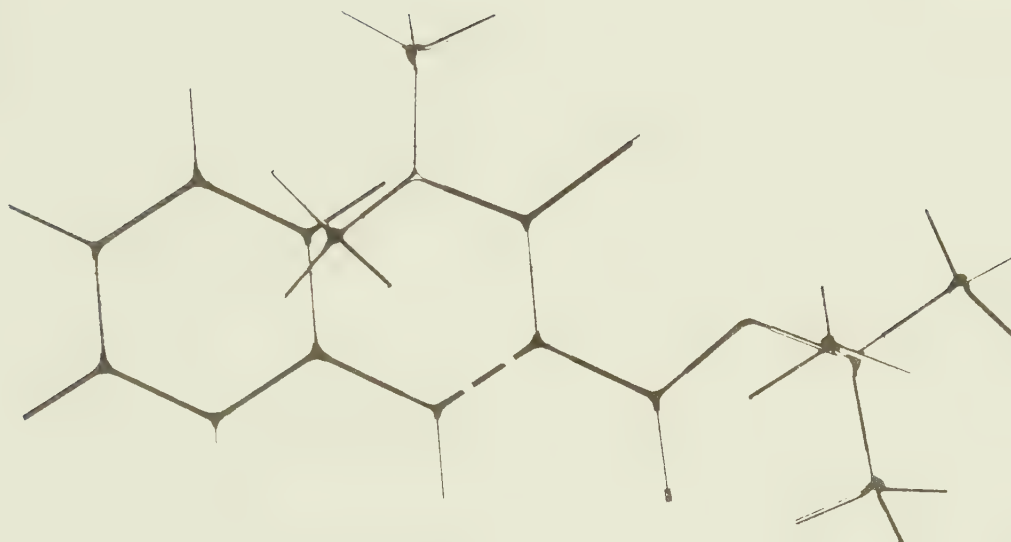


Fig.2 : modèle de DREIDING

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

- Morpholino thiocarbonyl-3 coumarine III :

Dans un ballon de 50 cm³ surmonté d'un appareil de DEAN-STARK, introduire 0,02 mole d'aldéhyde salicylique, 0,02 mole de morpholinothiocarbonyl-2 acétate d'éthyle, 20cm³ de benzène anhydre, 0,01cm³ de pipéridine et 0,25cm³ d'acide acétique. Chauffer au bain d'huile (135-150°) jusqu'à élimination complète de 0,02 mole d'eau, ce qui demande environ 6 à 8h. Chasser le solvant, puis cristalliser le résidu dans de l'alcool absolu : cristaux jaunes, PF = 201°, Rdt = 72 %.

Analyse :

	C	H	N	S
Calc.	61,09	4,72	5,09	11,64
Tr.	61,02	4,73	5,19	11,67

- Spectres

- 1) I.R. : Sur appareil Unicam 1200
pastille de KBr
- 2) U.V. : en solution dans de l'éthanol
concentration 1mg/50cm³
- 3) R.M.N. : Sur Varian A 60
déplacements chimiques exprimés en taux par
rapport au TMS interne

CHAPITRE IV

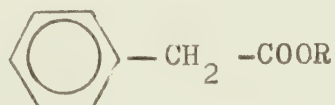
THIOAMIDES PHÉNYLACÉTIQUES

Des préparations de thioamides phénylacétiques sont décrites dans divers mémoires, anciens et récents. On y retrouve presque toutes les méthodes classiques de préparation des thioamides :

- la sulfuration des amides phénylacétiques correspondants (70,71)
- la réaction de WILLGERODT-KINDLER (72);
- la thioacylation des amines par le dithioester phénylacétique (72,13);
- condensation d'isothiocyanates avec le produit obtenue par action du réactif d'IVANOV sur l'acide phénylacétique (73).

Il s'ajoute à cela la préparation du thioamide phénylacétique non substitué sur l'azote, à partir du phénylacétonitrile, soit par action de l'hydrogène sulfuré (72), soit par action d'acide dithiophosphorique (74).

Pour notre part, nous avons cherché à obtenir les thioamides phénylacétiques à partir du phénylacétate d'éthyle ou le tertio-butyle en y fixant la fonction thioamide ($-\text{CSN} \curvearrowright$), puis en élimi-



nant ensuite le groupe ester ($-\text{COOR}$). Pour l'introduction du groupe thioamide nous avons utilisé deux méthodes :

- 1) Condensation d'isothiocyanates d'aryles et du phénylacétate d'éthyle, procédé qui a l'inconvénient de ne fournir que des thioamides N-monosubstitués.
- 2) Introduction d'un groupe dithioester par condensation de phénylacétates d'alkyles avec du sulfure de carbone, ce groupe servant à thioacyler différentes amines.

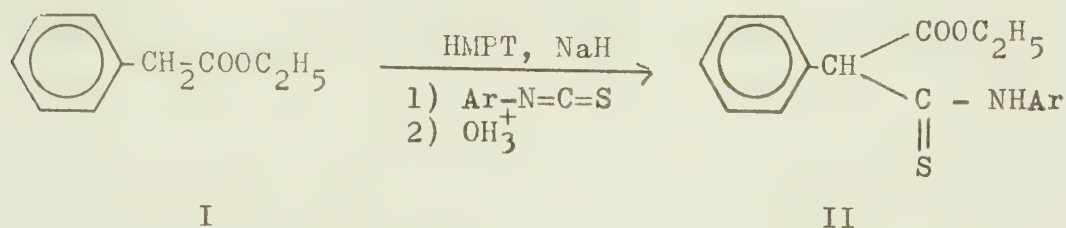
Première méthode

I S O T H I O C Y A N A T E S

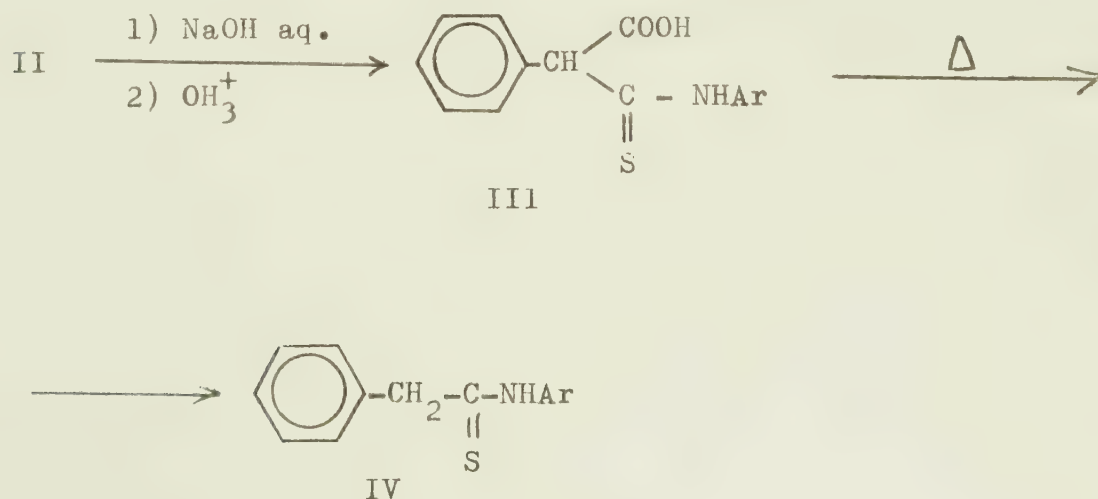
Nous avons étudié au chapitre II (p. 25) la condensation d'isothiocyanates d'aryles avec l'acétylacétate d'éthyle dans de l'hexamétopol. Dans ce chapitre nous continuons donc l'étude de cette condensation en utilisant un autre produit à méthylène actif: le phénylacétate d'éthyle. M.PESSON (75) a étudié récemment la condensation d'arylacétonitriles et d'isothiocyanates dans le diméthylsulfoxyde avec tBuO^-Na^+ en suspension comme base.

La condensation des esters phénylacétiques avec les isothiocyanates est plus difficile que celles de l'acétylacétate d'éthyle et des arylacétonitriles, parce que l'hydrogène en α de l'ester phénylacétique est moins acide que ceux de ces dérivés (la fonction ester active moins l'hydrogène acide en α que la fonction nitrile). Il en résulte que l'anion de l'ester phénylacétique ne se forme pas par simple contact à froid avec la base. Le chauffage de l'ester phénylacétique avec la base n'est pas utilisable puisqu'il provoque l'autocondensation (voir plus loin : deuxième méthode).

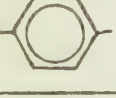
Nous avons pu réaliser cette condensation par addition du mélange (ester phénylacétique + isothiocyanate) à la suspension de la base NaH dans de l'HMPT à 45°, ce qui évite l'éventualité d'une auto-condensation, puisque l'anion de l'ester se condense dès qu'il est formé avec l'isothiocyanate. Le rendement en produit de condensation varie de 60-86 p.100 : II = (N-aryl thiocarbamoyl)-2 phényl-2 acétate d'éthyle.



L'hydrolyse ultérieure du groupe ester du thioamide II par la soude aqueuse fournit l'acide correspondant III qui se décarboxyle au cours de sa préparation (73) en donnant le thioamide N-aryl phényl acétique (IV). Nous n'avons pas pu isoler l'acide intermédiaire III car il se décarboxyle même à la température ambiante :



$ \begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{C} - \text{NHAr} \\ \\ \text{S} \end{array} $				II
Ar	Rdt % th.	PF	Couleur	
	86,5	77°	jaune	
CH_3O - 	82	75-76°	"	
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ - 	60	68°	"	

$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{NH} - \text{Ar} \\ \\ \text{S} \end{array} $								IV
Ar	Rdt % th.	PF	Couleur	ANALYSES				
				C	H	N	S	
	94	86°	jaune claire	calc. 74,01 tr. 73,72	5,72 5,98	6,17 6,13	14,10 13,98	
CH_3O - 	95	76°	"	calc. 70,04 tr. 69,79	5,83 6,07	5,45 5,53	12,45 12,44	
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ - 	94	87-8°	"	calc. 70,85 tr. 70,70	6,27 6,18	5,16 5,15	11,81 11,57	

Deuxième méthode

D I T H I O E S T E R S

Pour cette méthode nous procédons en trois étapes :

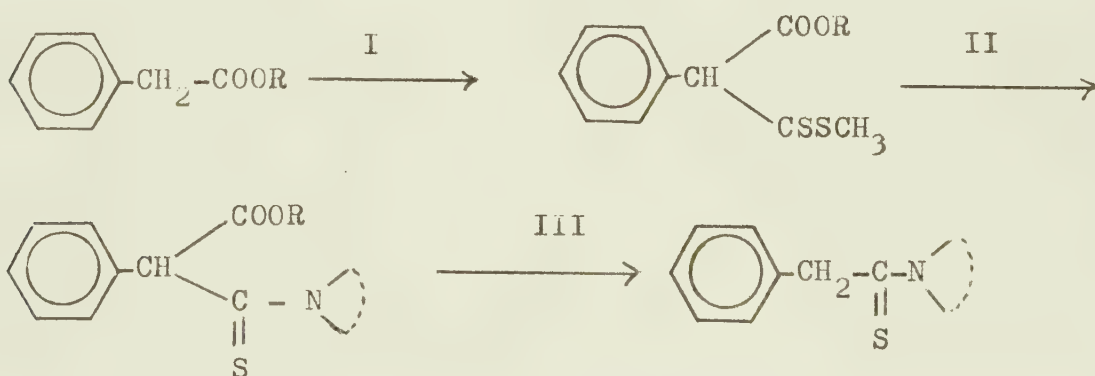
I - Introduction du groupe dithioester (-CSSR), par condensation d'un phénylacétate d'alkyle et de sulfure de carbone dans :

A - hexaméthapol

B - ammoniac liquide anhydre

II- Thioacylation des amines

III- Elimination du groupe ester (-COOR)



I- INTRODUCTION DU GROUPE DITHIOESTER

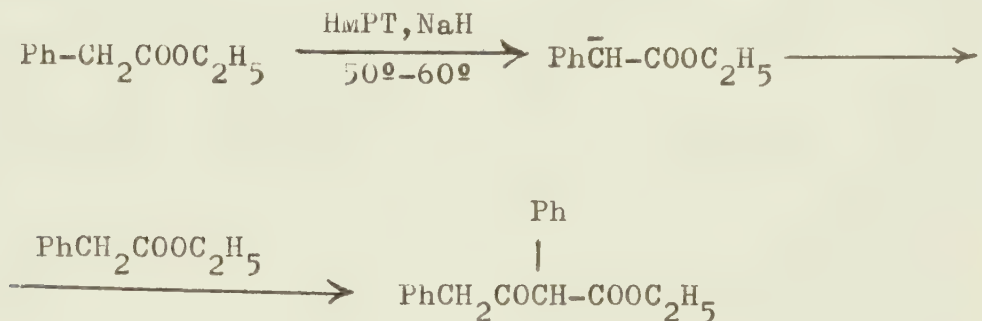
L'introduction de ce groupe est réalisée par la condensation du sulfure de carbone et d'un phénylacétate d'alkyle. Nous l'avons étudié :

- A) dans un premier temps, dans l'HMPT, avec l'hydrure de sodium comme base;
- B) dans un deuxième temps, dans l'ammoniac liquide anhydre, avec l'amidure de sodium

A) Dans l'hexamétopol

Au chapitre II (p. 30) nous avons réalisé la condensation du sulfure de carbone et de l'acétylacétate d'éthyle dans l'HMPT avec un bon rendement. Cette condensation s'avère plus compliquée dans le cas du phénylacétate d'éthyle : l'arrachement de l'hydrogène acide en α de l'ester phénylacétique par NaH dans l'HMPT ne s'effectue pas à la température ambiante. H. NORMANT (76) a préparé le dianion de l'acide phénylacétique (PhCHNaCOONa) par chauffage à 70° de l'acide avec de l'amidure de sodium dans le THF; par contre, il a obtenu le carbanion du phénylacétonitrile par action de l'hydrure de sodium à 0° dans l'HMPT. Nous pensons que la formation du carbanion dans le deuxième cas n'est que partielle; elle ne serait complète que lorsqu'on chauffe pendant 2h à 70° en présence d'halogénure d'alkyle parce que, si l'anion est complètement formé il est inutile de chauffer pour le faire réagir avec l'halogénure d'alkyle (le carbanion réagit immédiatement avec les halogénures d'alkyles, réaction exothermique). Dans notre cas, le chauffage,

qui facilite la formation de l'anion par arrachement de l'hydrogène acide, provoque l'autocondensation de l'ester phénylacétique :



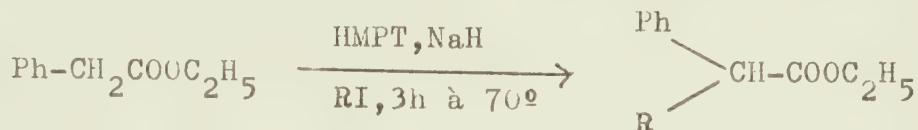
Pour éviter cette réaction d'autocondensation, il faut que le réactif (CS_2) soit ajouté au milieu réactionnel avant, ou en même temps, que le phénylacétate d'éthyle, pour qu'il réagisse avec l'anion dès sa formation. Cette technique s'est révélée inapplicable, car le sulfure de carbone réagit avec l'hydrure de sodium, privant ainsi le milieu de l'agent nécessaire à la formation de l'anion.

Cette réaction d'autocondensation qui se produit avec le phénylacétate d'éthyle nous a obligé à rechercher d'autre procédés. Deux nous paraissent possibles :

a- faire la réaction avec du phénylacétate de tertibutyle, l'autocondensation pouvant alors être moins probable. Plusieurs essais nous ont montré que l'autocondensation de l'ester, est, là encore, inévitable.

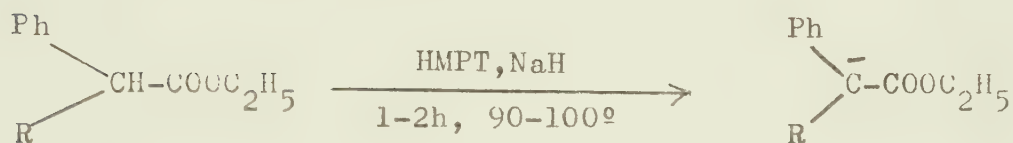
b- Faire cette réaction avec un phénylacétate substitué en α par un groupe alkyle. De tels dérivés ont été préparés selon la technique de NORMANT (76). Leur condensation avec le sulfure de carbone

se fait avec de bons rendements puisque l'anion est facilement obtenu par chauffage (77) sans crainte d'autocondensation. Les dithioesters obtenus sont purifiés par chromatographie sur alumine et emploi d'un mélange éluant de benzène-éther de pétrole.



I

V



VI

$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagdown \\ \text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{R} \end{array}$ V		
R	Eb	Rdt % th.
n-butyle	$\text{Eb}_{2\text{mm}} = 100-105^\circ$	90%
isopropyle	$\text{Eb}_{0,05\text{mm}} = 77^\circ$	93%

$\begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{CSSCH}_3 \end{array}$ VI		
R	Rdt % th.	1) purifiés sur alumine; leur pureté est montrée par C.P.G. 2) identifiés par spectre RMN
n-butyle	93	
isopropyle	92	

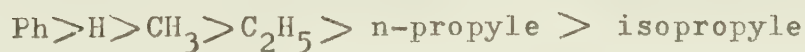
B) Dans l'ammoniac liquide anhydre

L'échec de la formation dans l'HMPT du carbanion du phénylacétate d'éthyle à basse température par action de l'hydrure de sodium, nous a incité à rechercher un autre système (solvant+base) plus puissant permettant la formation de l'anion de l'ester phénylacétique et, par suite, sa condensation avec le sulfure de carbone.

L'ammoniac liquide anhydre est un bon solvant protique et un milieu ionisant important. Bien qu'il soit classé parmi les solvants protiques (acide) c'est une base forte et acide très faible (son $pK_a = 34$) (78). Donc chaque substance dont le pK_a est inférieur à 34 possède un caractère acide dans l'ammoniac liquide et peut donner lieu à la formation d'un carbanion par l'arrachement de son hydrogène acide par l'amidure de sodium :



Dans cette équation, l'équilibre qui enveloppe la base, son acide conjugué (le solvant), le composé acide et son carbanion, nous montre clairement que, pour avoir un pourcentage élevé du carbanion, il faut que le composé à méthylène actif soit plus acide que le solvant (79); plus l'écart d'acidité est large, plus le déplacement de l'équilibre vers la droite est rapide. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature, le pK_a du phénylacétate d'éthyle mais BROWN (80) en a classé quelques dérivés selon leur acidité :



HAUSER (81) a réalisé l'alkylation des phénylacétates d'alkyles dans NH_3 liquide en présence d'amidure de sodium.

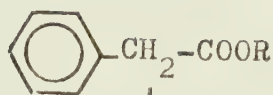
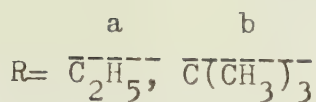
La condensation du sulfure de carbone et de phénylacétates d'alkyles (éthyle, tertibutyle) dans l'ammoniac liquide anhydre en présence d'amidure de sodium, consiste d'abord à former le carbanion VIII (condition préalable à la condensation avec CS_2). La durée nécessaire à la formation complète (pour que l'équilibre, dans l'équation I soit déplacé vers la droite) varie de 1h15 à 3h selon l'acidité de l'hydrogène actif à arracher et selon l'encombrement stérique de la molécule. Dans un second temps, le carbanion VIII est condensé avec le sulfure de carbone ce qui donne le sel de sodium du dithioacide correspondant IX.

Ce composé possède un proton très acide en α de trois groupes attracteurs d'électron, proton qui est arraché immédiatement par le solvant basique (l'ammoniac liquide) pour aboutir au dithiolate X. La formation de ce dianion est mise en évidence par la nature des produits obtenus par action de l'iodure de méthyle.

Par action de deux moles de ce réactif, il se forme le composé diméthylé XI.

Par action d'une seule molécule, il ne se forme pas le dithioester XIV mais un mélange de XI et le dithioacide (XII).

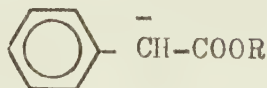
Ces résultats montrent bien que le produit de la réaction est un dianion dont les charges négatives sont localisées sur les deux atomes de soufre. De plus, les deux atomes de soufre, bien qu'ils possèdent deux basicités différentes, ont le même pouvoir nucléophile; le dianion X après élimination de l'ammoniac, donne



VII

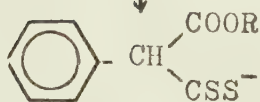
1-3h
à 35°

NH_3 liq.
 NaNH_2



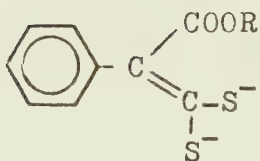
VIII

CS_2



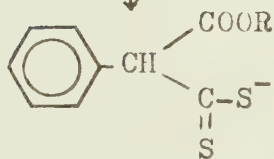
IX

NH_3



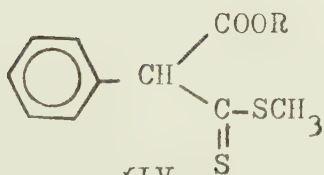
X

CO_3H_2



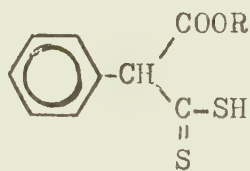
XIII

ICH_3



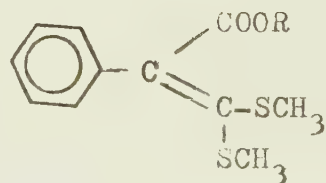
XIV

ClH
 dil.



XII

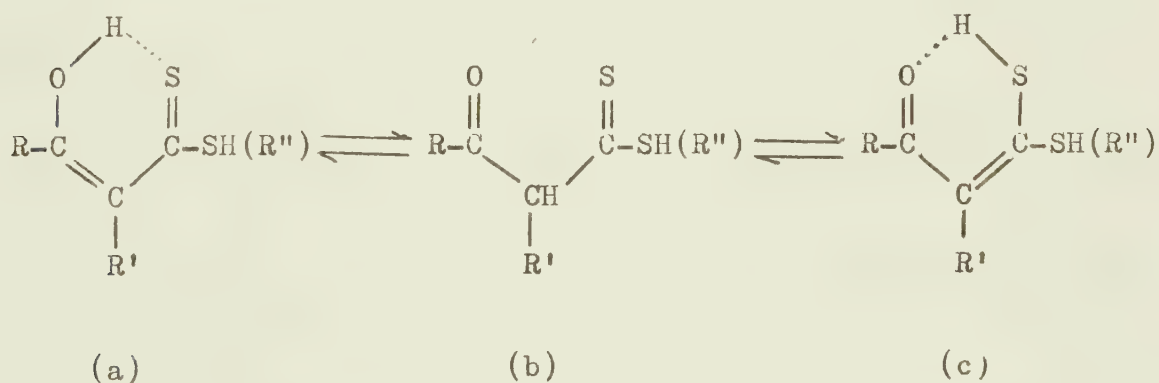
2 ICH_3



XI

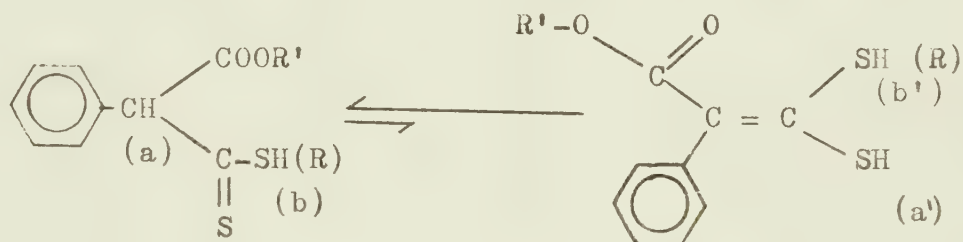
par acidification (ClH dilué) le dithioacide XII qui est très peu stable. Ce dithioacide possède deux acidités, l'une forte et l'autre faible. Pour obtenir le dithioester XIV, il faut libérer l'hydrogène correspondant à l'acidité la plus faible sans toucher à celui de l'acidité forte; pour y parvenir, nous avons fait barboter dans la solution aqueuse de X de l'anhydride carbonique. Nous avons alors obtenu l'anion XIII qui, par méthylation, conduit au dithioester voulu.

Ces composés possèdent, en α de la fonction dithioacide (ou dithioester), un hydrogène mobile qui rend possible la tautomérisation dithioacide $\rightleftharpoons$ dithiole. Nous l'avons étudié à l'aide des spectres RMN et IR à la température du laboratoire. Ce type de tautomérisation a été soigneusement étudié par THUILLIER (82) dans le cas des dithioacides β -cétoniques dans lesquels il y a une énolisation presque totale qui se produit sur l'atome d'oxygène (tautomère a); la proportion du tautomère énéthiolique (c) est presque négligeable :



Nos thioacides, dans lesquels il y a en β deux groupes attracteurs d'électrons (ester, phényle) se trouvent presque entièrement (à la température du laboratoire) sous forme dithioacide ou dithioester non énolisables :

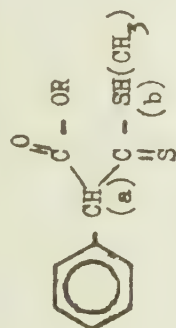
1) Spectre I.R. : nous nous sommes basés sur la position du carbonyle du groupe ester qui se trouve déplacé en cas d'ester α , β -éthylénique (40), c'est le cas du [bis(méthylthio)méthylène]-2 phényl-2 acétate d'éthyle XI dont la vibration de valence du carbonyle conjugué apparaît vers 1730cm^{-1} . Par contre, dans le dithioacide XII et le dithioester XIV nous avons constaté la présence d'un carbonyle d'ester non conjugué vers $1750-60\text{cm}^{-1}$, ce qui exclut la présence de double liaison en α , β du groupe ester et par conséquent, la présence du tautomère énéthiolique. D'autre part, dans le cas du dithioester XIV nous avons constaté l'absence de vibration correspondant à la liaison S-H (du tautomère énéthiolique) qui devrait apparaître vers $2550-2650\text{cm}^{-1}$.



2) Spectre RMN

- Le proton (a) apparaît à 4,67 t (s) et ne disparaît pas par échange avec l'eau lourde même après 24h.
- Le proton (b) apparaît à 3,97 t (pic très large) et disparaît immédiatement par échange avec l'eau lourde.

En conclusion, ces dithioacides se trouvent sous forme non éno-lisable, mais il se peut que la forme énéthiolique existe en faible proportion de l'ordre de moins de 3 p.100, les appareils que nous possédons ne nous permettent pas de déceler un pourcentage aussi peu important.



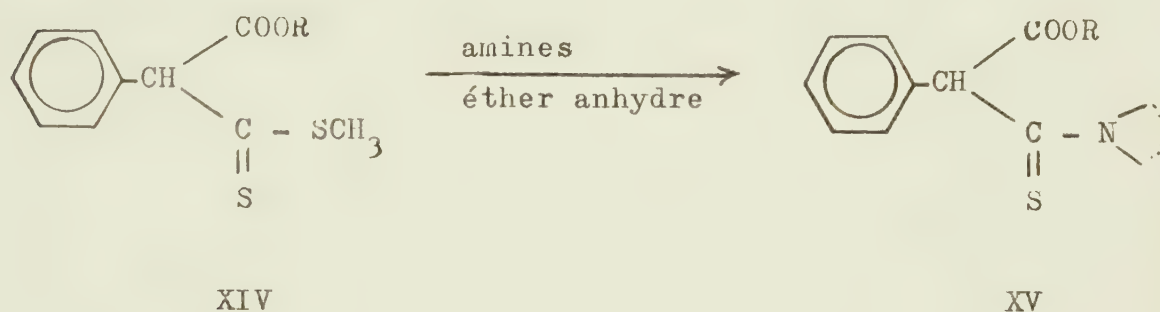
	Eb. ou P.F.	Rdt %	I. R. cm^{-1}		R.M.N. τ_{au}		ANALYSES			
			C=O	S-H	(a)	(b)	C	H	S	
$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{Ph}-\text{C}=\text{C}-\text{SCH}_3 \\ \\ \text{SCH}_3 \end{array}$	Eb $0,2\text{mm}$ $\approx 144-6^\circ$	90	1730	-	-SCH ₃ 7,78 (s)	-SCH ₃ 7,57 (s)	Calc. 58,21 Tr. 58,29	6,00 6,16	23,89 23,75	
$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}-\text{C}-\text{SH} \\ \\ \text{S} \end{array}$	-	94	1755	2620	4,67 (s)	3,97 $\pm 0,05$	-	-	-	
$\begin{array}{c} \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}-\text{C}-\text{SCH}_3 \\ \\ \text{S} \end{array}$	-	90,5	1755	-	4,58 (s)	-SCH ₃ 7,41 (s)	Calc. 56,69 Tr. 56,77	5,51 5,40	25,59 24,95	
$\begin{array}{c} \text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}-\text{C}-\text{SCH}_3 \\ \\ \text{S} \end{array}$	PF = 60-61°	89	1750	-	4,65 (s)	-SCH ₃ 7,34 (s)	Calc. 59,57 Tr. 59,56	6,35 6,39	22,70 22,80	

Spectres RMN : sur Varian A 60, en solution dans CDCl_3 à 25° , déplacements chimiques en taux par rapport au TMS interne

Spectres I.R. : sur Unicam 1200, en phase liquide ou en KBr

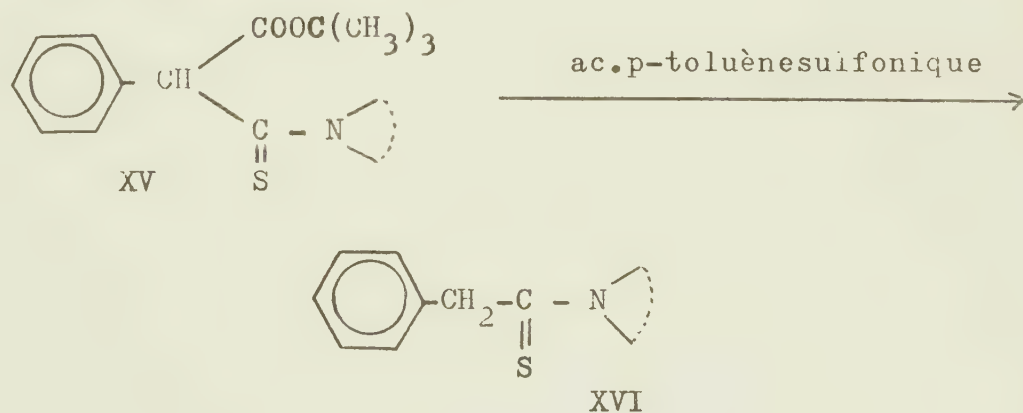
II- THIOACYLATION DES AMINES

La deuxième étape consiste à condenser les dithioesters XIV : (méthylthiotiocarbonyl)-2 phényl-2 acétate d'alkyle et les amines aliphatiques primaires et secondaires dans de l'éther anhydre, à la température ambiante :



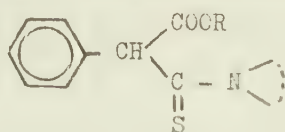
Cette méthode permet d'obtenir des thioamides N-mono et N,N disubstitués; mais elle a, par contre, l'inconvénient de ne pas donner des thioamides N-aryliques puisque les amines aromatiques ne réagissent pas avec ces dithioesters à la température ambiante

III- ELIMINATION DU GROUPE ESTER



Si $R=C(CH_3)_3$, la désestérification et la décarboxylation thermiques en milieu acide (ac.p-toluènesulfonique) nous fournissent les thioamides phénylacétiques avec de bons rendements.

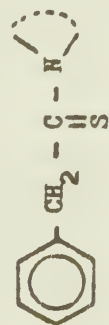
Si $R=C_2H_5$, l'hydrolyse alcaline du groupe ester, qui est difficile à cause de l'encombrement stérique, devient impossible (dans les conditions décrites) dès que l'on passe aux amines volumineuses telles que la morpholine ou la pipéridine.



XV

R		PF	Couleur	Mode de purification
-C ₂ H ₅		89°	blanc	cristallis.:alcool dil.
"		93,4°	"	"
"	-NHCH ₃	132°	"	"
"	-NH(CH ₂) ₃ -N< (CH ₃) ₂	-	blanc jaunâtre	purifié sur une colonne d'alumine par benzène
-(CH ₃) ₃		132-3°	blanc	cristallis.:alcool dil.
"		165-6°	blanc	"
"	-N< (CH ₃) ₂	137-8°	"	"
"	-NHCH< (CH ₃) ₂	125°	"	"
"	-NHCH ₃	91-2°	"	"
"	-NHCH ₂ -	80°	"	"
"	-NH(CH ₂) ₃ -N< (CH ₃) ₂	72°	"	"
"	-NH(CH ₂) ₂ -N< (Et) ₂	35-7°	"	purifié sur une colonne d'alumine par benzène
"	-NH(CH ₂) ₂ -N< (O) (six-membered ring)	-	"	"

Rdt : réaction quantitative, rendement après cristallisation = 87-95%



XVI

	PF	Couleur	Solvant	ANALYSES			
				C	H	N	S
	78-9°	blanc	alcool dilué	Calc. 65,16 Tr. 64,86	6,78 6,76	6,33 6,33	14,48 14,52
	78-9°	"	"	Calc. 71,23 Tr. 71,03	7,76 7,54	6,39 6,63	14,61 14,78
	80-1°	"	benzène- éther de pétrole	Calc. 67,04 Tr. 66,85	7,26 7,49	7,82 7,82	17,87 18,08
	64-5°	"	"	Calc. 65,45 Tr. 65,31	5,66 6,81	8,48 8,54	19,40 19,63
	79-8°	"	"	Calc. 68,40 Tr. 68,41	7,71 8,02	7,25 7,44	16,56 16,65
	77-8°	"	"	Calc. 74,70 Tr. 74,72	6,22 6,32	5,81 5,88	13,27 13,30

Rdt : Le rendement, après cristallisation, est de l'ordre de 82-90%

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

- phénylacétate d'éthyle : produit commercial
- phénylacétate de tertiobutyle :

1- Préparation du chlorure d'acide phénylacétique à partir de l'acide phénylacétique selon (83) :

Dans un ballon de 2 litres muni d'un thermomètre et d'une garde à Cl_2Ca , introduire 272g d'acide phénylacétique (2 moles), 238g de chlorure de thionyle (2 moles) et un petit morceau de carborundum pour permettre la libération spontanée du gaz à la température ordinaire. A l'arrêt du dégagement, chauffer à 35-40° pour compléter la réaction, pendant 25h. Chasser les produits volatils sous pression réduite. Le chlorure d'acide brut obtenu est utilisé tel quel pour préparer l'ester.

2- Préparation de l'ester selon (84) :

Dans un réacteur de 2 litres, introduire 200cm³ d'alcool tertiobutylique anhydre, 284cm³ de diméthylaniline (2,2 moles) et

280cm³ d'éther anhydre. Chauffer à reflux et ajouter le chlorure d'acide par l'ampoule à brome, de façon à obtenir un reflux continu sans chauffage; une fois l'addition terminée, chauffer à reflux pendant 3h. Il y a précipitation de chlorhydrate de diméthylaniline. Refroidir à 20°, ajouter 300cm³ d'eau et agiter jusqu'à dissolution totale du solide : séparer la phase étherée, la laver à plusieurs reprises par 50cm³ d'une solution (acide sulfurique à 10%) jusqu'à ce que la phase acide de lavage ne donne plus de trouble par addition de soude. Après un lavage final par 50cm³ d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, sécher sur Na₂SO₄, chasser le solvant et distiller sous pression réduite, Eb_{15mm} = 110°. Rendement en ester à partir de l'acide = 76%.

- (N-aryl thiocarbamoyl)-2 phényl-2 acétate d'éthyle II :

Dans un ballon à trois cols de 500cm³, introduire 5,5g NaH en dispersion (0,11 mole), 50cm³ d'HMPT, puis ajouter en 15mn, le mélange [16,4g de phénylacétate d'éthyle (0,1 mole) + 0,1 mole d'isothiocyanate d'aryle]. Il se développe une réaction exothermique (il ne faut pas que la température dépasse 45°). Maintenir l'agitation pendant 3h à 45-50°, refroidir à 0°, puis ajouter 200cm³ d'éther et 200cm³ d'eau. Séparer la phase aqueuse qui est alors acidifiée par de l'acide chlorhydrique dilué à 0-5°. Extraire le thioamide à 3 reprises par de l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées 2 fois à l'eau, puis séchées sur Na₂SO₄. Chasser le solvant : l'huile résiduelle se solidifie par repos d'une dizaine d'heures en dessiccateur. Le produit brut jaune clair, cristallise dans de l'alcool dilué.

- N-aryl phényl-2 thioacétamide IV :

Agiter le produit II avec une solution alcaline aqueuse à 10 p.cent jusqu'à dissolution. Acidifier ensuite la solution obtenue par de l'acide chlorhydrique (filtrer si nécessaire avant l'acidification), extraire à l'éther le thioamide acide III. Sécher la solution étherée, chasser le solvant sous pression réduite. Au cours de l'élimination du solvant, l'acide se décarboxyle. Terminer la décarboxylation en chauffant au bain-marie pendant 10 minutes, laisser refroidir : le thioamide cristallise. Le purifier par cristallisation dans un mélange benzène-hexane.

- Alkyl-2 phényl-2 acétate d'éthyle V :

Dans un ballon à trois cols, introduire 10g NaH (0,2 mole) en suspension à 50 p.100 dans de l'huile, 100cm³ de HMPT et 32,8g (0,2 mole) de phénylacétate d'éthyle à 20°. Ajouter ensuite 0,22 mole d'iodure d'alkyle, chauffer à 70° en agitant. Maintenir à cette température pendant 3h, refroidir à 10°, ajouter 300cm³ d'éther et 300cm³ d'eau; séparer la phase étherée, la sécher, en chasser le solvant et distiller l'huile obtenue. La pureté des produits obtenus est confirmée par C.P.G. qui montre l'absence de dérivés disubstitués.

- Alkyl-2 (méthylthio-thiocarbonyl)-2 phényl-2 acétate d'éthyle VI:

Dans un ballon à trois cols de 500cm³, introduire 5,5g NaH en dispersion, 50cm³ de HMPT, 0,1 mole de l'ester V phényl alkyl-acétate d'éthyle, chauffer en agitant à 80-95° pendant 1-2h, selon le radical R (plus R est encombrant plus on a besoin de temps pour former l'anion). Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé,

l'anion est entièrement formé. Ajouter, après refroidissement à 20° , 8,4g de CS_2 goutte à goutte. La réaction exothermique achevée, laisser 1h à $25-30^{\circ}$ puis ajouter 15g d'iodure de méthyle par petites portions. Agiter pendant 1h, ajouter 200cm³ d'éther et 200cm³ d'eau. Séparer la phase étherée, la sécher, en chasser le solvant et purifier l'huile brute obtenue par chromatographie sur alumine, puis élution par un mélange benzène-éther de pétrole.

- [Bis(méthylthio)méthylène]-2 phényl-2 acétate d'éthyle XIa :

Dans un réacteur de 1 litre, introduire 300cm³ d'ammoniac liquide anhydre (85) obtenu à partir d'ammoniac gazeux commercial. Ajouter ensuite 4,3g de NaNH_2 (0,11 mole) et ajouter en agitant et en 5 minutes, 16,4g (0,1 mole) de phénylacétate d'éthyle dissous dans 10cm³ d'éther anhydre, continuer l'agitation pendant 1h15 à -35° , puis ajouter 10g de CS_2 anhydre (0,12 mole) par petites portions; après 1 heure d'agitation, ajouter 30g de ICH_3 (0,22 mole), continuer l'agitation pendant 1h, ajouter 200cm³ d'éther, laisser évaporer l'ammoniac, laver la phase étherée restante deux fois à l'eau, la sécher sur Na_2SO_4 . Chasser le solvant, distiller sous pression réduite. $\text{Eb}_{0,2\text{mm}} = 144-6^{\circ}$. Liquide jaune orange.

- Acide éthoxycarbonyl-2 phényl-2 dithioacétique XIIa

Suivre le même mode opératoire que pour la préparation du composé XIa jusqu'à l'addition du CS_2 ; après 1h d'agitation, ajouter 200cm³ d'éther, laisser évaporer l'ammoniac puis ajouter 200cm³ d'eau distillée. Séparer la phase étherée; la phase aqueuse contient le sel. Refroidir à 5° , acidifier par de l'acide chlorhy-

drique dilué en présence d'éther, extraire l'acide libéré à l'éther, sécher la solution. Chasser le solvant sans trop chauffer
 → huile rouge.

- (Méthylthio-thiocarbonyl)-2 phényl-2 acétate d'éthyle XIVa :

Suivre le même mode opératoire que pour l'obtention du composé XIa jusqu'à l'addition du sulfure de carbone. Après 1h d'agitation, ajouter 200cm³ d'éther, laisser évaporer l'ammoniac ajouter 200cm³ d'eau distillée et faire barboter dans le mélange de l'anhydride carbonique à basse température pendant 1h. Séparer la phase étherée qui extrait les produits neutres (le reste du phénylacétate d'éthyle), laver la phase aqueuse à deux reprises à l'éther, puis ajouter 15g d'iodure de méthyle dissous dans un mélange de 50cm³ d'alcool à 95° et 100cm³ d'éther. Agiter énergiquement pendant 1h, extraire 3 fois à l'éther après avoir dilué avec de l'eau, sécher les phases étherées réunies sur Na₂SO₄, chasser le solvant. Le produit obtenu est une huile orange claire.

- (Méthylthio-thiocarbonyl)-2 phényl-2 acétate de tertiobutyle XIVb:

Même mode opératoire que pour obtenir le composé XIVa. Partir du phénylacétate de tertiobutyle, le temps nécessaire pour former l'anion est de 3h au lieu de 1h15. Cristaux jaunes. Cristalliser dans de l'alcool éthylique.

- (N-alkyl thiocarbamoyl)-2 phényl-2 acétate d'alkyle XV;

Dans un ballon introduire 0,01 mole de dithioester XIV, 10cm³ d'éther anhydre. Après dissolution, ajouter 0,011 mole d'amine; il y a dégagement de méthane-thiol. Laisser reposer quelques heures (le thioamide, dans la majorité des cas, cristallise). Chasser le solvant, purifier par cristallisation dans de l'alcool dilué ou, dans le cas des thioamides huileux, par passage sur une colonne d'alumine (solvant éluant : benzène).

- N-alkyl phényl-2 thioacétamide XVI:

Chauffer sur un bain d'huile 1g du thioamide XVb $\left[R=C(CH_3)_3 \right]$ mélangé avec 50mg d'acide p-toluènesulfonique. Laisser à la température du bain d'huile (125-130°) 10 minutes : il y a dégagement de gaz. Après 10 minutes, la désestérification et la décarboxylation sont terminées; laisser refroidir : le thioamide se solidifie. Cristalliser dans le solvant approprié.

CHAPITRE V

THIOAMIDES DIPHENYLACETIQUES

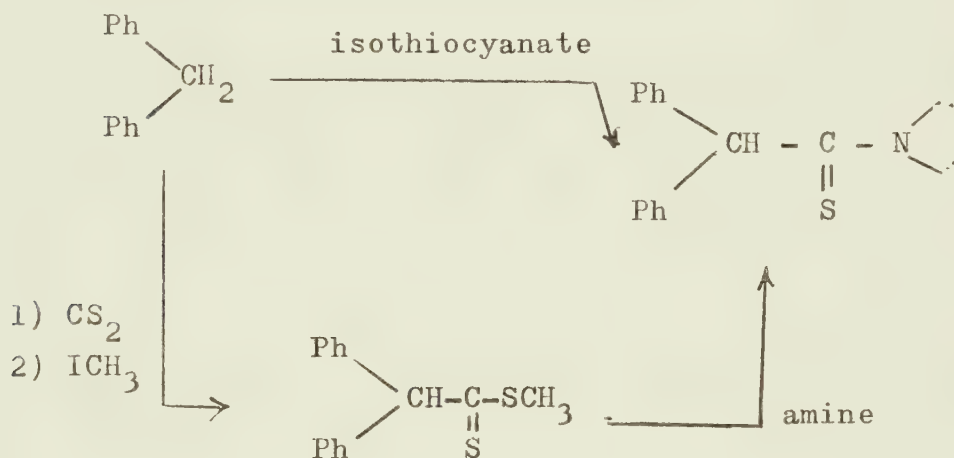
Les thioamides diphénylacétiques ont été très peu étudiés. La seule méthode mentionnée dans la littérature pour leur préparation est la sulfuration des amides correspondants (86). Le thioamide diphénylacétique non substitué est préparé par addition d'acide sulfhydrique sur le diphénylacétonitrile (72,87).

Nous les avons préparés à partir du diphénylméthane par l'introduction d'un groupe thiocarbamoyle.

P R E P A R A T I O N

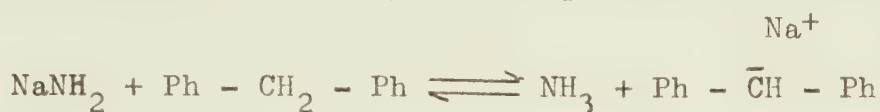
Il y a deux possibilités pour introduire le groupe thiocarbamoyle ($-CSN$) sur le diphénylméthane :

- 1) condensation d'isothiocyanates d'aryles sur le diphénylméthane
- 2) thioacylation d'amines par le dithioester diphénylacétique obtenu par condensation du sulfure de carbone et du diphénylméthane :



Ces condensations peuvent être réalisées dans de l'HMPT. En effet, H. NORMANT (88) s'est servi pour préparer l'acide diphénylacétique de la condensation de l'anhydride carbonique avec l'anion du diphénylméthane obtenu par action du sodium métallique dans de l'HMPT sur le carbure. Cependant, le rendement de cette méthode

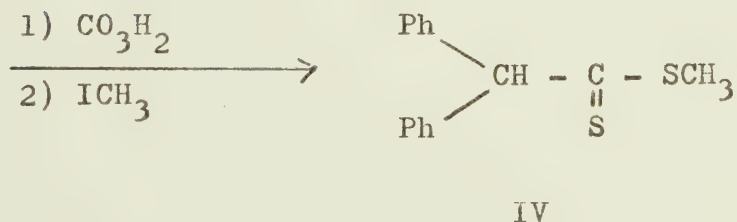
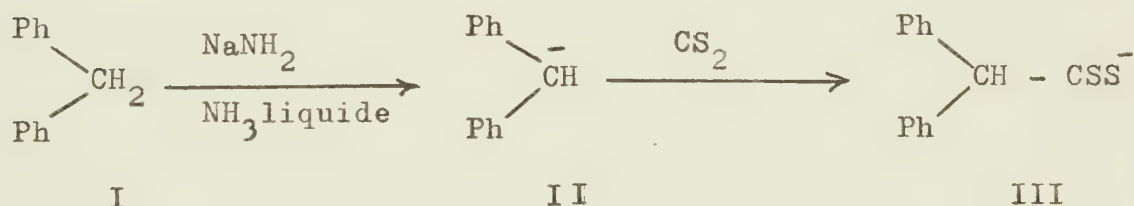
est faible (30%) et nous a fait renoncer à son utilisation. Nous avons préféré réaliser la formation de l'anion du diphénylméthane au sein de l'ammoniac liquide anhydre. Nous avons alors obtenu l'anion $\text{Ph}-\bar{\text{C}}\text{H}-\text{Ph}$ avec un pourcentage élevé dans l'équation :



Mais ce choix nous a interdit d'utiliser les isothiocyanates qui réagissent avec l'ammoniac qui est ici le solvant. Cette condensation reste valable pour l'application de la deuxième méthode. On procède alors en deux étapes :

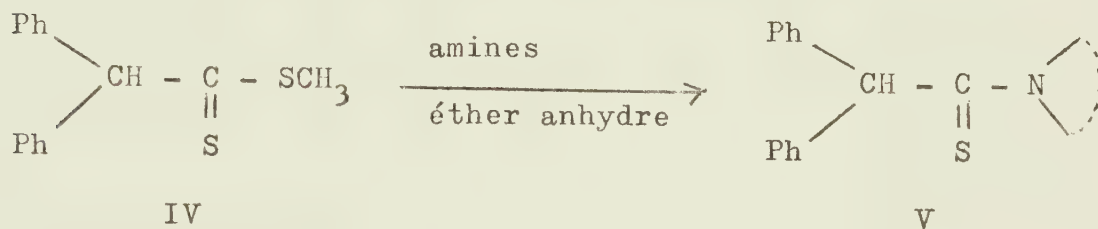
1) Préparation du dithioester diphénylacétique:

Par condensation du sulfure de carbone et de diphénylméthane dans de l'ammoniac liquide, en présence d'amidure de sodium comme base. Nous avons suivi pour réaliser cette synthèse, la même technique que pour les esters arylacétiques (Chapitre IV, p. 76) :



2) Thioacylation des amines:

La thioacylation des amines aliphatiques primaires ou secondaires dans l'éther anhydre par le diphényl dithioacétate de méthyle IV, nous donne les thioamides diphénylacétiques avec des rendements quantitatifs.



(Suite)

X

		PF	Couleur	Mode de purification	ANALYSES			
					C	H	N	S
$\text{-NH (CH}_2\text{)}_2\text{-}$		111°	blanc	crist. benzène éther de pétrole	Calc. 70,59 Tr. 70,44	7,06 7,19	8,23 8,21	9,41 9,56
$\text{-NE (CH}_2\text{)}_2\text{-}$		-	blanc jaunâtre	purification sur colonne d'alumine par benzène	Calc. 73,62 Tr. 73,44	8,00 8,08	8,59 8,60	9,81 9,84
$\text{-NH (CH}_2\text{)}_3\text{-}$		79°	blanc	"	Calc. 73,08 Tr. 72,78	7,69 8,03	8,97 9,07	10,25 10,21
$\text{-NHCH}_2\text{-}$		102	"	crist. benzène éther de pétrole	Calc. 79,50 Tr. 79,61	6,00 6,07	4,41 4,46	10,09 10,00

Rdt : Réaction quantitative, le rendement après cristallisation ou purification est de l'ordre de 90-95%

PARTIE EXPERIMENTALE

- Diphényl-2,2 dithioacétate de méthyle IV

Dans un réacteur de 1 litre, introduire 300cm³ d'ammoniac liquide anhydre obtenu à partir d'ammoniac gazeux commercial. Ajouter ensuite 4,3g de NaNH₂ (0,11 mole) et en agitant, et en 5 minutes, 13,8g (0,1 mole) de diphénylméthane dissous dans 10cm³ d'éther anhydre. Continuer l'agitation pendant 5 heures à -35°, puis ajouter 10g de CS₂ anhydre (0,12 mole) par petites portions. Après 1h d'agitation, ajouter 200cm³ d'éther, laisser évaporer l'ammoniac; ajouter 200cm³ d'eau distillée, puis faire barboter dans le mélange du CO₂ à basse température pendant 1h. Séparer la phase étherée qui extrait les produits neutres (le reste du diphénylméthane), laver la phase aqueuse 2 fois à l'éther, ajouter ensuite 15g de ICH₃ dissous dans un mélange de 50cm³ alcool à 95° + 100cm³ éther éthylique. Agiter énergiquement pendant 1h, extraire 3 fois à l'éther après avoir dilué avec de l'eau. Sécher les phases étherées sur Na₂SO₄. Chasser le solvant. Le produit brut obtenu est cristallisé dans de l'alcool éthylique = cristaux jaunes. PF : 58-9°. Rendement = 81%.

Analyse :

	C	H	S
Calc. %	69,76	5,42	24,81
Tr.	69,70	5,33	24,56

- Thioamides diphénylacétiques V

Dans un ballon, introduire 0,01 mole du dithioester IV, 10 cm³ éther anhydre, puis 0,011 mole d'amine. Après quelques heures chasser le solvant, cristalliser dans le benzène-éther de pétrole. Dans le cas de composés liquides, purifier par chromatographie sur une colonne d'alumine.

C O N C L U S I O N

Au cours de ce travail, quatre séries de thioamides ont été préparées :

- Thioamides benzoïques
- Thioamides cinnamiques
- Thioamides phénylacétiques
- Thioamides diphénylacétiques.

Les thioamides benzoïques ont été préparés par une technique décrite dans la littérature et réalisée en quatre étapes, avec des rendements assez élevés.

Parmi les deux méthodes utilisées pour la préparation des thioamides cinnamiques :

- a) condensation d'organomagnésiens vinyliques avec des isothiocyanates d'aryles
- b) réaction de KNOEVENAGEL appliquée à des thioacétamides comportant une autre fonction : acide, ester ou sel de sodium,

la deuxième s'est révélée la méthode de choix. Elle nous a permis

de préparer divers thiocinnamamides (N-substitués par un radical aryle ou alkyle, N-disubstitués cycliques), avec de très bons rendements :

- N-aryl thiocinnamamides : ils ont été obtenus par une condensation décarboxylatives d'aldéhydes aromatiques et de thioamides-acides, préparés eux-mêmes par condensation d'isothiocyanates d'aryles et d'acétylacétate d'éthyle dans l'HMPT.

- N-alkyl thiocinnamamides : ils ont été obtenus par la condensation de KNOEVENAGEL appliquée à des thioamides-esters ou thioamides-sel de sodium. Ces thioamides sont obtenus par thioacylation des amines par le dithioester correspondant, préparé par condensation du sulfure de carbone et d'acétylacétates d'alkyles.

La conformation des thioamides cinnamiques, dont la configuration est trans, a été précisée par une étude de l'effet de solvant en RMN (CDCl_3 , benzène). Les résultats obtenus sont en faveur de la conformation s-cis.

La configuration des produits éthyléniques trisubstitués

$(\text{Ar}-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{COOR} \\ \searrow \text{CSN} \end{array})$ a été déterminée par une étude spectroscopique

en UV, IR et RMN. Ces thioamides ont la configuration cis (phényle et groupe thioamide sont cis) avec conformation s-trans.

Les thioamides phénylacétiques ont été préparés par deux méthodes :

a) condensation du phénylacétate d'éthyle et d'isothiocyanates d'aryles dans l'HMPT suivie d'élimination du groupe ester éthylique.

b) thioacylation des amines par le dithioester résultant de la condensation de phénylacétates d'alkyles et de sulfure de carbone, suivie de l'élimination du groupe ester.

La condensation du phénylacétate d'alkyle et du sulfure de carbone a été essayée dans deux solvants :

- 1) dans l'HMPT en présence d'hydrure de sodium. La condensation n'a pas pu être réalisée par impossibilité de former l'anion $\text{Ph}-\bar{\text{C}}\text{HCOOR}$ au sein de l'HMPT (condition préalable à la condensation avec sulfure de carbone).
- 2) dans l'ammoniac liquide anhydre en présence d'amidure de sodium. La formation de l'anion $\text{Ph}-\bar{\text{C}}\text{HCOOR}$ a été alors obtenue sans difficulté, ce qui nous a permis de préparer les dithioesters correspondants avec de très bons rendements.

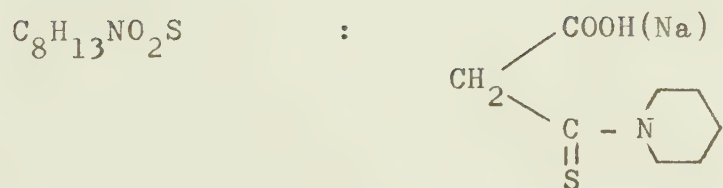
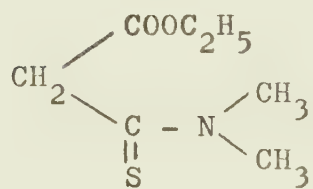
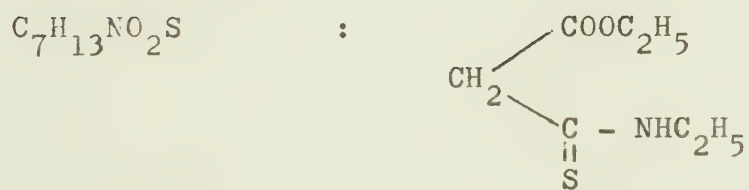
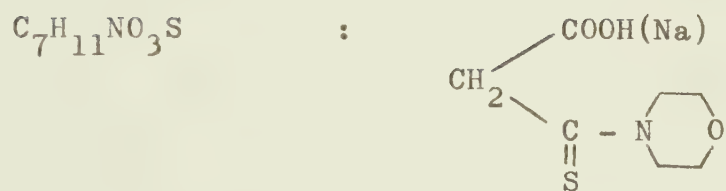
Les thioamides diphénylacétiques ont été préparés avec de très bons rendements en thioacylant les amines par le dithioester diphénylacétique résultant de la condensation du sulfure de carbone et du diphénylméthane dans l'ammoniac liquide.

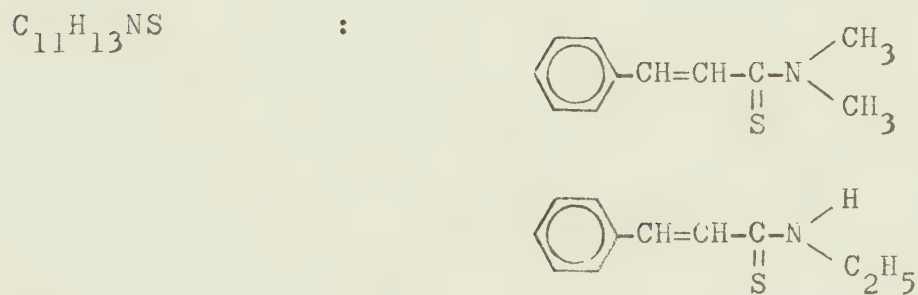
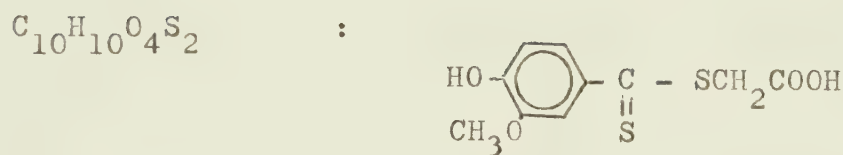
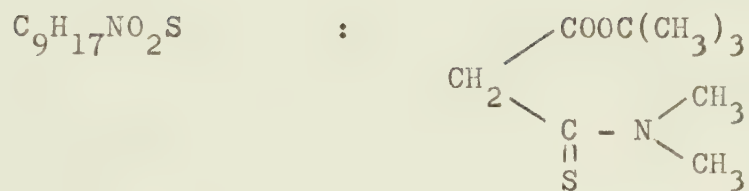
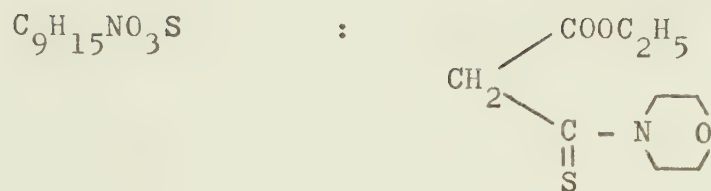
Deux remarques ont été formulées :

- 1- Les méthodes utilisant l'isothiocyanate sont limitées pratiquement à l'obtention des thioamides N-monosubstitués par un radical aryle.
- 2- Les méthodes utilisant les dithioesters comme agents de thioacylation des amines ont donné des thioamides N-mono et di-substitués, mais elles n'ont pas fourni de thioamides N-aryles.

Les produits nouveaux préparés au cours de ce travail sont rassemblés ci-dessous :

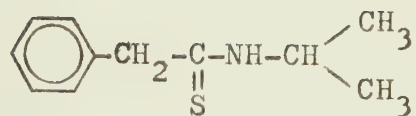
PRODUITS NOUVEAUX



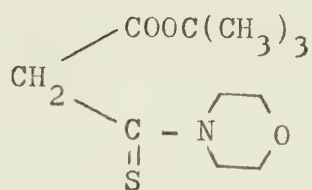




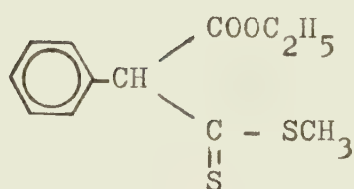
:



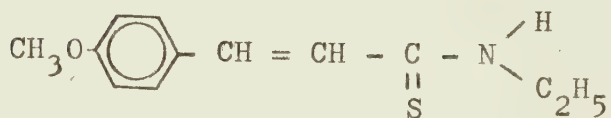
:



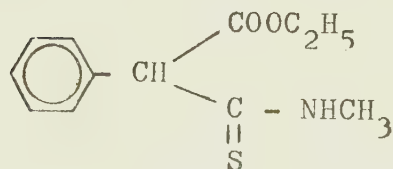
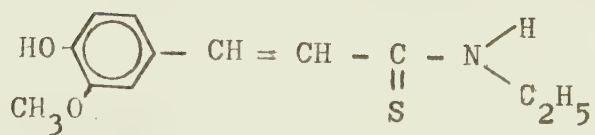
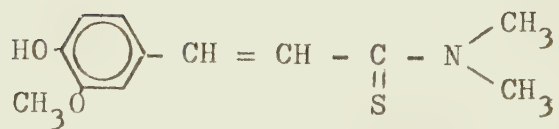
:



:

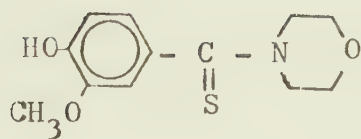


:

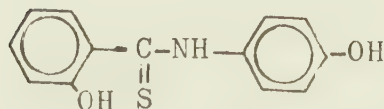




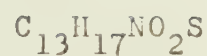
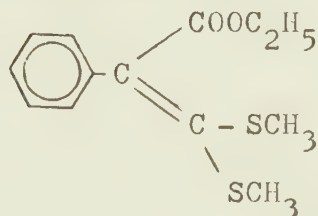
:



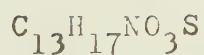
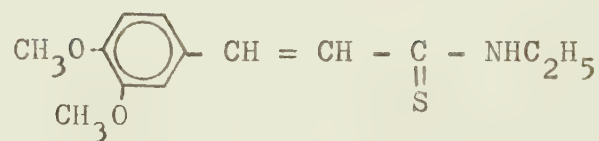
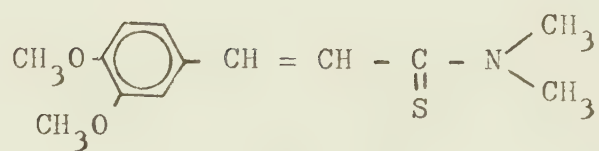
:



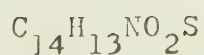
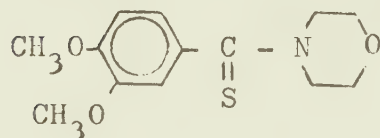
:



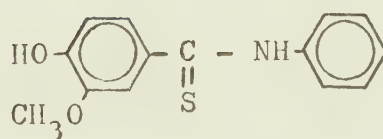
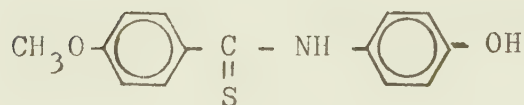
:

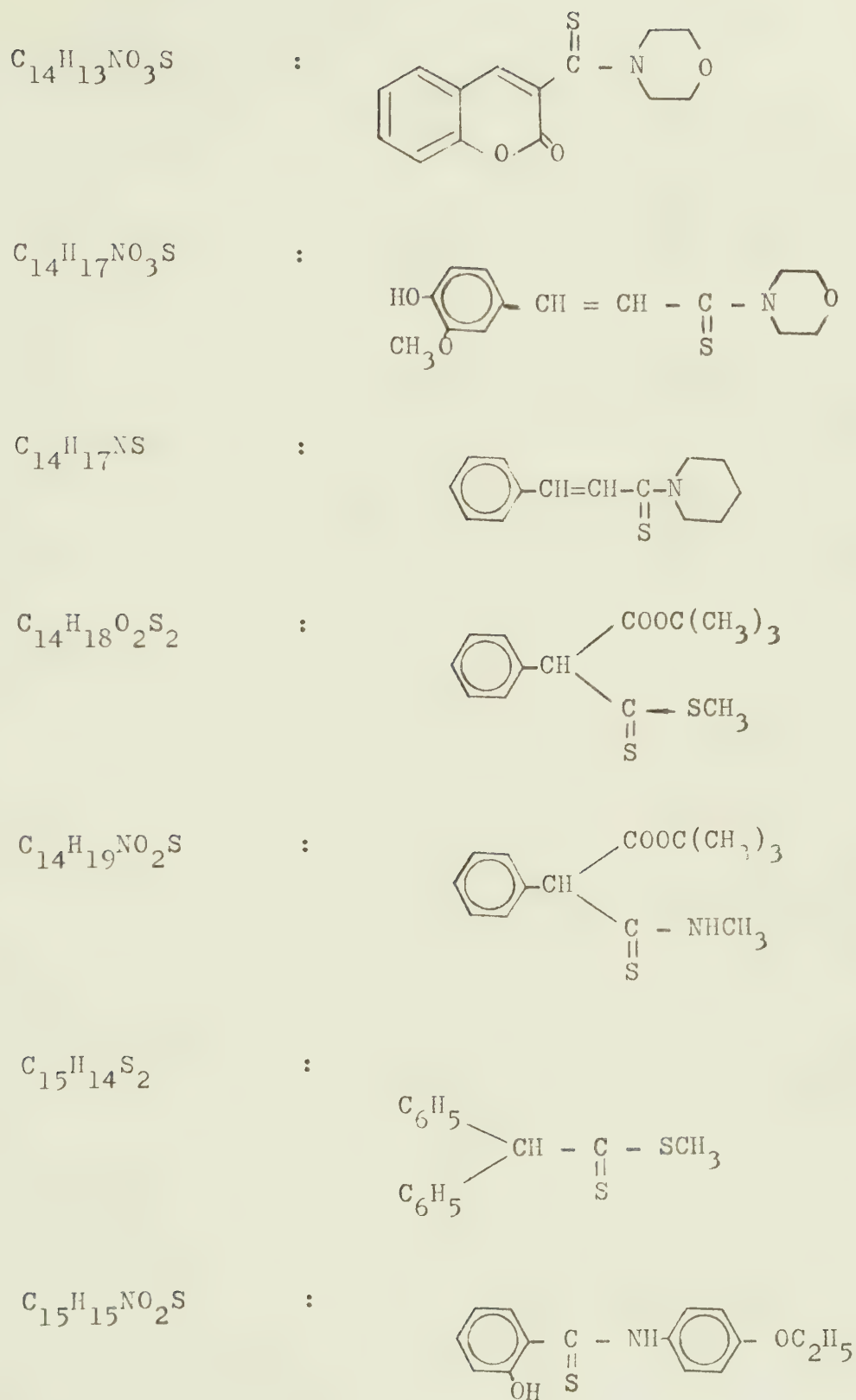


:



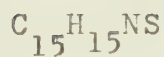
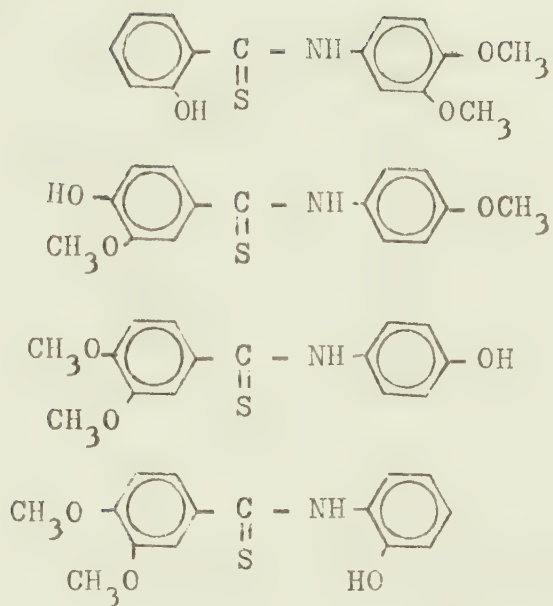
:



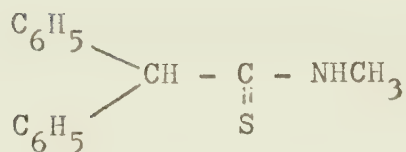




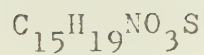
:



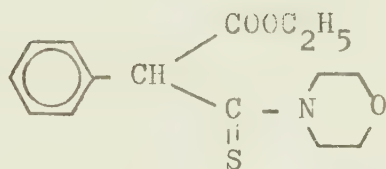
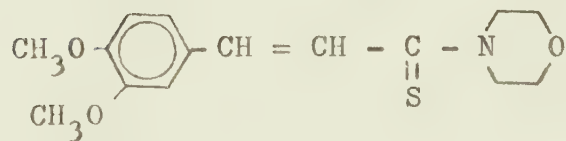
:



:

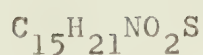
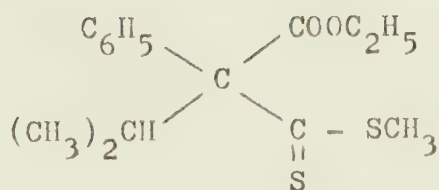


:

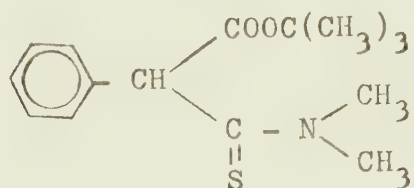




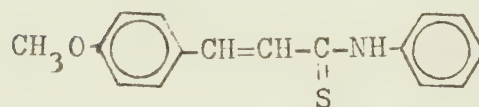
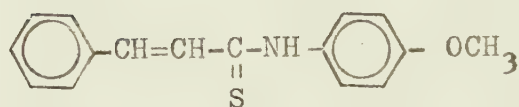
:



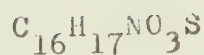
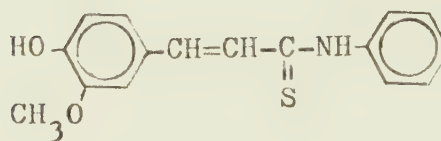
:



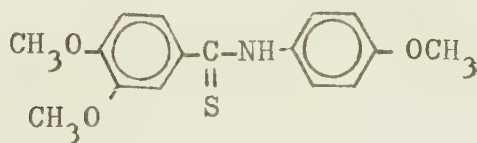
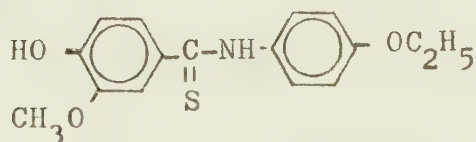
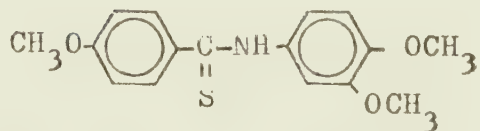
:

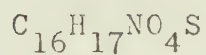


:

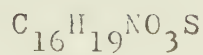
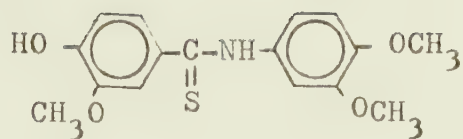


:

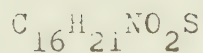
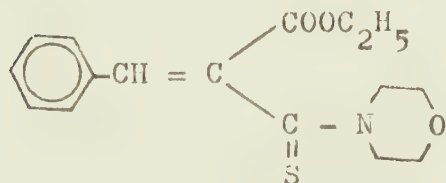




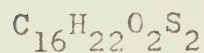
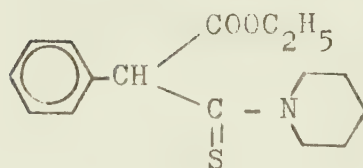
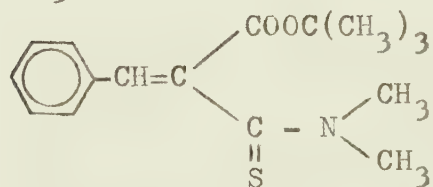
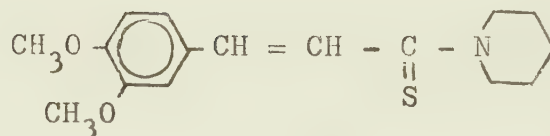
:



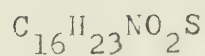
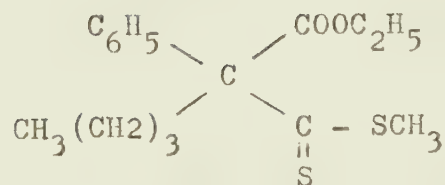
:



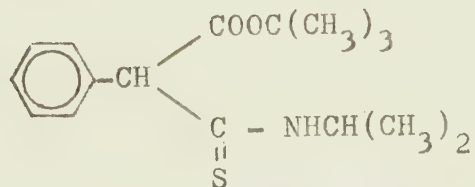
:

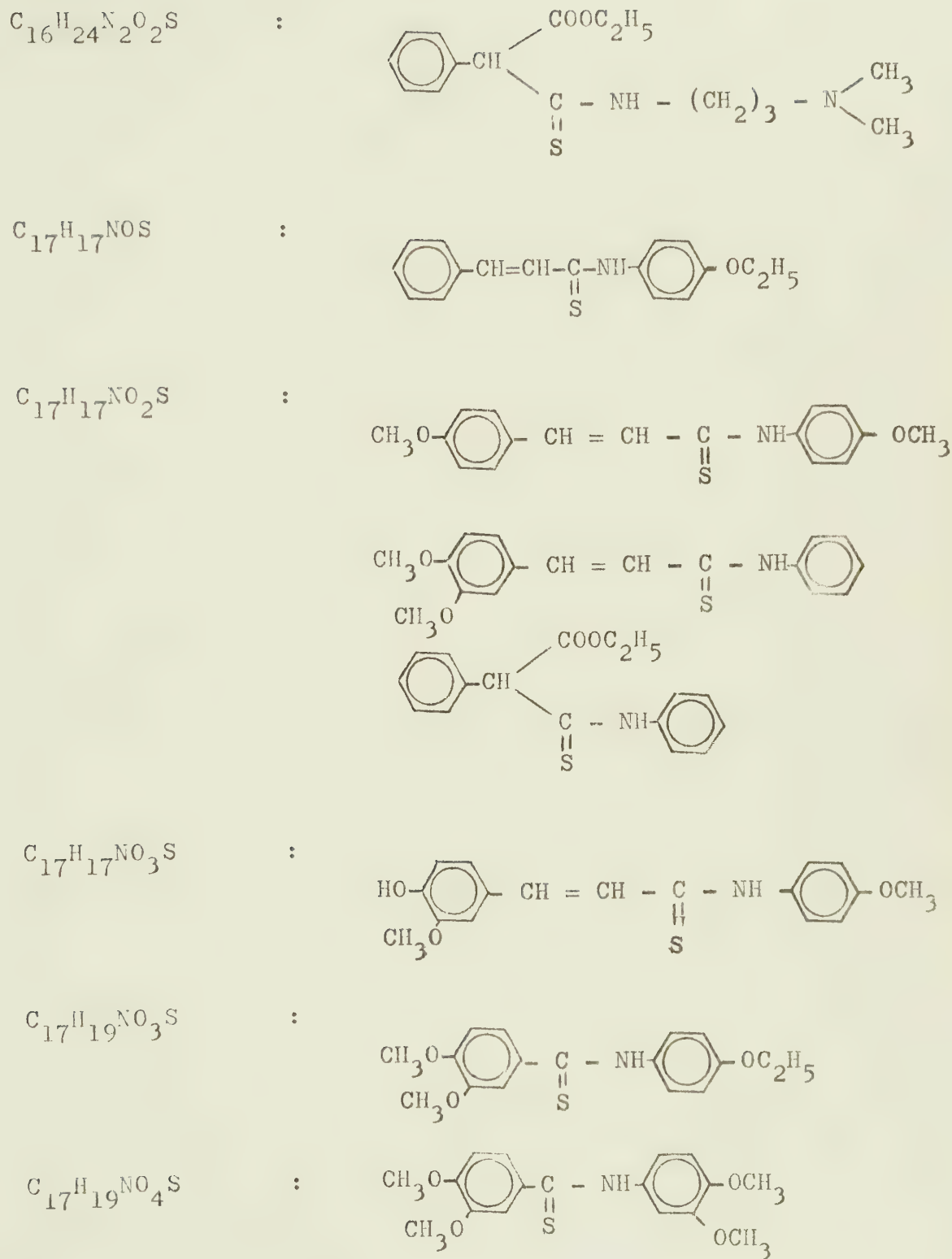


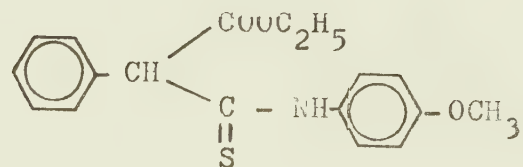
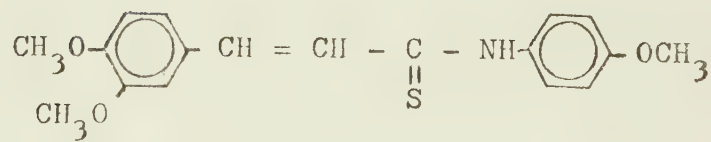
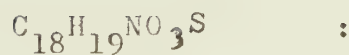
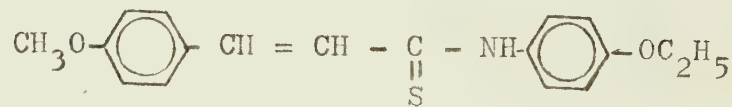
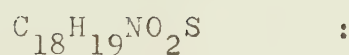
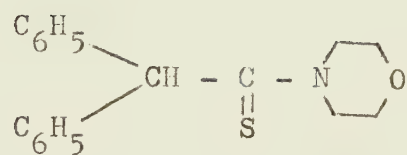
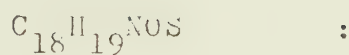
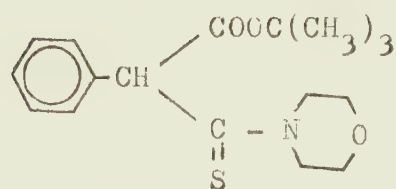
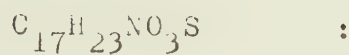
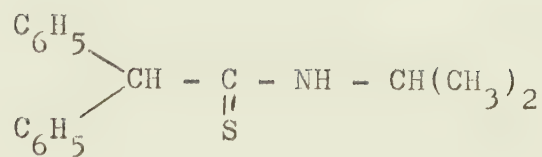
:



:

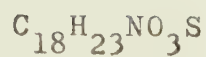
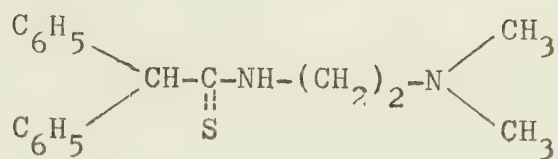




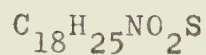
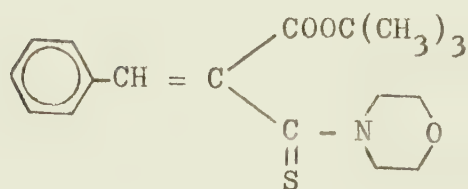




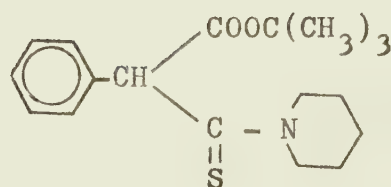
:



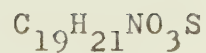
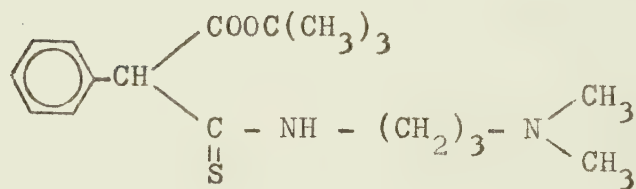
:



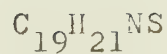
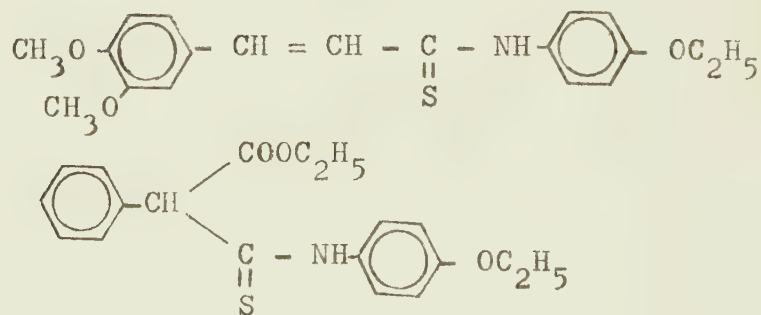
:



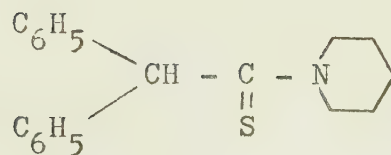
:



:

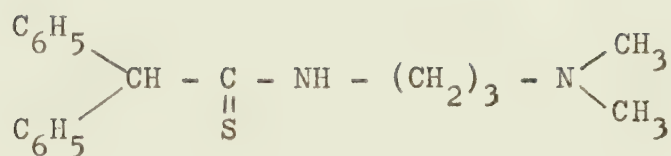


:

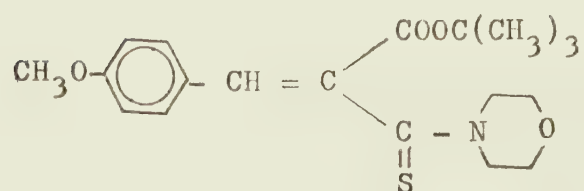




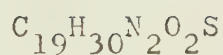
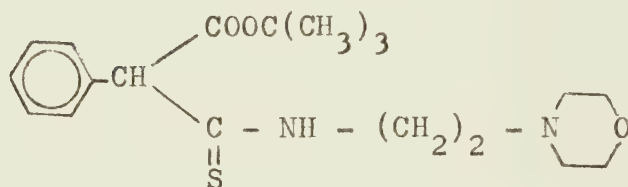
:



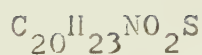
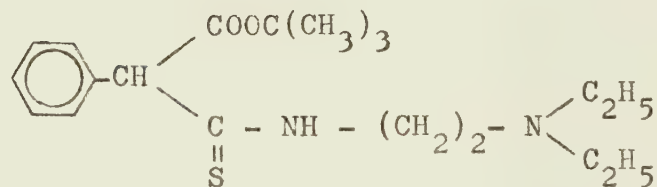
:



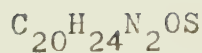
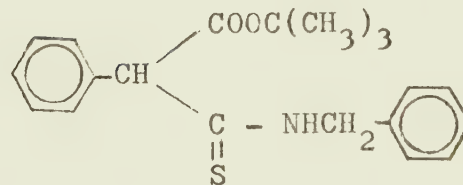
:



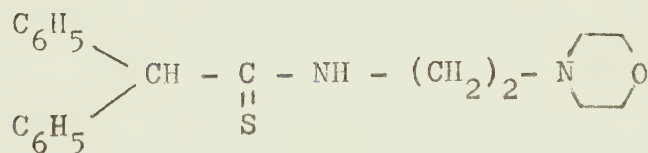
:

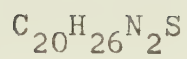


:

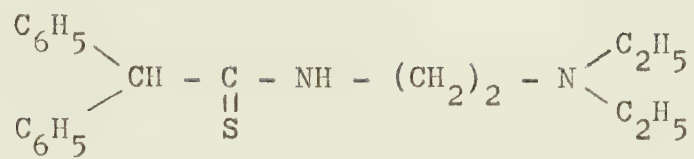


:

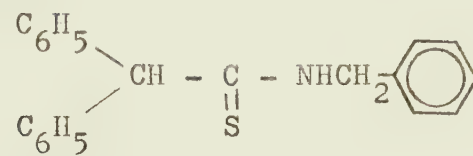




:



:



B I B L I O G R A P H I E

- 1- S.BALOUËF
Arch.Int.Pharmacodyn., 1952, 89, 237
- 2- R.CHARLIER
Arch.Int.Pharmacodyn., 1953, 94, 103
- 3- J.LA BARRE
C.R.Soc.Biol., 1955, 149, 843
- 4- H.SCHOENE
Arch.Exp.Pathol.Pharmakol., 1938, 190, 372
- 5- E.VINCKE et H.E.NEVER
Arch.Exp.Path.Pharmakol., 1938, 190, 733
- 6- M.PESSON, J.SALLE et C.AUFFRET
Arch.Int.Pharmacodyn., 1959, 119, 443
- 7- K.A.JENSEN and C.PEDERSEN
Acta.Chem.Scand., 1961, 15, 1087
- 8- R.GUEPET, P.PIGANOL, A.CARAYON-GENTIL et P.CHABRIER
Bull.Soc.Chim.Fr., 1965, 224
- 9- P.REYNAUD, R.C.MOREAU et N.H.THU
Compt.Rend., 1961, 253c, 1968
- 10- Y.SAKURADA
Mem.Coll.Sci.Kyoto.Imp.Univ., 1926-27, 10, 79

- 11- D.E.PEAK and F.STANSFIELD
J.Chem.Soc.,1952,4067
- 12- A.KJAER
Acta Chem.Scand.,1950,4,1347
- 13- A.KJAER
Acta Chem.Scand.,1952,6,327
- 14- B.HOLMBERG
Arkev.Kemi.Mineral.Geol.,1947,25A,n°18
- 15- B.HOLMBERG
Arkev.Kemi.Mineral.Geol.,1943,17A,n°23
- 16- T.MUKAIYAMA,T.YAMAGUCHI and H.NOHIRA
Bull.Chem.Soc.Jap.,1965,38,2107
- 17- N.PRAVDIC and N.HAHN
Croat.Chem.Acta (Zagreb),1962,34,85 ou C.A.,1962,57,12377i
- 18- G.PAPPALARDO,B.TORNETTA and G.SCAPINI
Farmaco,Ed.Sci.,1966,21,740 ou C.A.,1967,66,46363m
- 19- G.PAPPALARDO,B.TORNETTA,P.CONDORELLI and A.BERNARDINI
Farmaco,Ed.Sci.,1967,22,808 ou C.A.,1968,68,21141r
- 20- G.KRUESS
Ber.,1884,17,1768
- 21- W.WALTER and K.D.BODE
Angew.Chem.Int.Ed.,1966,5,447
- 22- H.NORMANT
Bull.Soc.Chim.Fr.,1957,728

- 23- S.T.IOFFE and A.N.NESMEYANON
Methods of elemento-organic chemistry, Vol.2, 1967, 25
- 24- H.NORMANT
Compt.Rend., 1954, 239c, 1811
- 25- KNOEVENAGEL
Ber., 1894, 27, 2346
- 26- J.R.JOHNSON
Org.reactions, Vol.1, 1942, p.210
- 27- G.JONES
Org.reactions, Vol.15, 1967, p.204
- 28- M.A.VERLEY
Bull.Soc.Chim.Fr., série 3, 1899, 21, p.414
- 29- O.DOEBNER
Ber., 1900, 33, 2140
- 30- E.J.COREY
J.Am.Chem.Soc., 1952, 74, 5897
- 31- W.J.GENSLER and E.BERMAN
J.Am.Chem.Soc., 1958, 80, 4949
- 32- D.E.WORRALL
J.Am.Chem.Soc., 1918, 40, 415
- 33- A.MICHAEL
J.Prak.Chem., 1887, (2), 35, 450
- 34- A.MICHAEL
J.Prak.Chem., 1889, (2), 60, 286

- 35- G.BARNIKOW und V.BOETIUS
Z.Chem.,1965,5,104
- 36- G.BARNIKOW,V.KATH und D.RICHTER
J.Prak.Chem.,1965,30,63
- 37- P.V.LAAKSO
Suomen Kemistilehti,1944,B17,27
- 38- St.SCHEITHAUER und R.MAYER
Chem.Ber.,1967,100,1413
- 39- R.RAAP
Cand.J.Chem.,1968,46,2251
- 40- K.A.JENSEN and L.HENRIKSEN
Acta Chem.Scand.,1968,22,1107
- 41- A.THUILLIER et J.VIALLE
Bull.Soc.Chim.Fr.,1962,2182
- 42- M.SAQUET et A.THUILLIER
Bull.Soc.Chim.Fr.,1966,1582
- 43- C.DEMUYNCK et A.THUILLIER
Bull.Soc.Chim.Fr.,1969,2434
- 44- H.NORMANT,T.GUVIGNY,J.NORMANT et B.ANGELO
Bull.Soc.Chim.Fr.,1965,1561
- 45- A.PHILIPP and P.I.ITTYERAH
Indian J.appl.Chem.,1963,26,168
- 46- B.P.ASTHANA and P.I.ITTYERAH
Agra.Univ.J.Res.,1963,12,81

- 47- D.S.BRESLOW, E.BAUMGARTEN and R.C.HAUSER
J.Am.Chem.Soc., 1944, 66, 1286
- 48- W.B.RENFROW and G.B.WALKER
J.Am.Chem.Soc., 1948, 70, 3957
- 49- G.S.FONKEN and W.S.JOHNSON
J.Am.Chem.Soc., 1952, 74, 831
- 50- H.NORMANT et P.MAITTE
Bull.Soc.Chim., 1956, 1439
- 51- D.H.WILLIAMS and N.S.BHACCA
Tetrahedron, 1965, 21, 2021
- 52- J.H.BOWIE, D.W.CAMERON, P.I.SCHUTZ, D.H.WILLIAMS and N.S.BHACCA
Tetrahedron, 1966, 22, 1771
- 53- J.D.CONNOLLY and R.Mc CRINDLE
Chem.Ind. (London), 1965, 379
- 54- J.M.CONIA et P.BRIET
Bull.Soc.Chim.Fr., 1966, 3888
- 55- J.SEYDEN-PENNE, P.ARNAUD, J.L.PIERRE et M.PLAT
Tetrahedron Letters, 1967, 3719
- 56- M.PLAT, J.SEYDEN-PENNE et T.STRZALKO
Bull.Soc.Chim.Fr., 1967, 3664
- 57- C.J.TIMMONS
Chem.Commun., 1965, 22, 576
- 58- J.E.BALDWIN
J.Org.Chem., 1965, 30, 2423

- 59- J.WIEMANN, O.CONVERT, H.DANECTPEJOUH et D.LELANDAIS
Bull.Soc.Chim.Fr., 1966, 1760
- 60- J.V.HATTON and R.E.RICHARDS
Mol.Phys., 1962, 5, 139
- 61- D.R.BRAGG and D.J.WIBBERLEY
J.Chem.Soc., 1961, 5075
- 62- E.A.BRAUDE, E.R.H.JONES, H.P.KOCH, R.W.RICHARDSON, F.SONDHELMER and J.B. TOOGOOD.
J.Chem.Soc., 1949, 1890
- 63- J.ZABICKY
J.Cem.Soc., 1961, 683
- 64- D.L.DUC, T.ALARY et A.BOUCHRIE
Chim.Thérap., 1969, 4, 271
- 65- D.J.CURRIE, C.E.LOUGH, F.K.McCLUSKY and H.L.HOLMES
Cand.J.Chem., 1969, 47, 3147
- 66- T.HAYASHI
J.Org.Chem., 1966, 31, 3253
- 67- W.M.PHILLIPS and D.T.CURRIE
Cand.J.Chem., 1969, 47, 3137
- 68- J.J.BLOOMFIELD and R.FUCHS
J.Org.Chem., 1961, 26, 2991
- 69- C.WIENER, C.H.SCHROEDER and K.P.LINK
J.Am.Chem.Soc., 1957, 79, 5301
- 70- M.JULIA et F.CHASTRETTE
Bull.Soc.Chim.Fr., 1962, 2253

- 71- H.SAIKACHI and T.HISANO
C.A.,1961,55,14432a
- 72- E.C.KORNFELD
J.org.Chem.,1951,16,131
- 73- F.F.BLICHE and H.ZINNES
J.Am.Chem.Soc.,1955,77,4849
- 74- H.G.SCHICKE and G.SCHRADER
C.A.,1962,56,2474b
- 75- M.PESSON,S.GEIGER et Y.PERSON
Compt.Rend.,1968,266c,1555
- 76- H.NORMANT et J.GUVIGNY
Bull.Soc.Chim.Fr.,1965,1881
- 77- A.BRAULT et H.PATIN
Compt.Rend.,1965,261c,4773
- 78- H.SMITH
Chemistry in nonaqueous ionizing solvents.Vol.1,part 2,Interscience
Pub.N.Y.,1963,p.39
- 79- A.C.COPE,H.L.HOLMES and H.O.HOUSE
Org.Reactions,Vol.9,1957,p.110
- 80- W.G.BROWN and K.EBERLY
J.Am.Chem.Soc.,1940,62,113
- 81- W.G.KENYON,E.M.KAISER and C.R.HAUSER
J.Org.Chem.,1965,30,2937
- 82- M.SAQUET et A.THUILLIER
Bull.Soc.Chim.Fr.,1967,2841

83- R.E.BUCKLES and J.A.COOPER

dans FIESER and FIESER, Vol.1, 1967 : Reagents for organic synthesis,
p.1159

84- C.R.HAUSER, B.E.HUDSON, B.ABRAMOVITCH and J.C.SHIVERS

Org.Synthesis, Vol.24, 1944, p.19

85- C.R.HAUSER, F.W.SWAMER and J.T.ADAMS

Org.Reactions, Vol.8, 1954, p.59

86- A.POHLAND

C.A., 1964, 60, 9208c

87- E.E.GILBERT and E.J.RUMANOWSKI

C.A., 1968, 68, 68747h

88- H.NORMANT, T.GUVIGNY, J.NORMANT et B.ANGELO

Bull.Soc.Chim.Fr., 1965, p.3446

o

o

o

T A B L E d e s M A T I E R E S

	Pages
- INTRODUCTION	1
- CHAPITRE I : THIOAMIDES BENZOIQUES	8
- Partie théorique	8
- Partie expérimentale	16
- CHAPITRE II : THIOAMIDES CINNAMIQUES : PREPARATION	19
- Généralités	19
- Première méthode : organomagnésiens vinyliques	20
- Deuxième méthode : condensation de Knoevenagel	22
1) Thioamides maloniques à fonction acide obtenus par condensation d'isothiocya- nates d'aryles et acétylacétate d'éthyle	25
2) Thioamides maloniques obtenus à partir des dithioesters correspondants	30
a- à fonction ester	36
b- à fonction sel de sodium	38
- Partie expérimentale	45
- CHAPITRE III : THIOAMIDES CINNAMIQUES : STEREOCHIMIE	51
- Configuration et conformation des thioamides cinnamiques	51
- Configuration et conformation des thioamides éthyléniques trisubstitués intermédiaires	59
- Partie expérimentale	65

- CHAPITRE IV : THIOAMIDES PHENYLACETIQUES	66
- Généralités	66
- Première méthode : condensation d'isothio- cyanates d'aryles et phénylacétate d'éthyle	68
- Deuxième méthode : thioacylation des dithioesters obtenus par condensation de sulfure de carbone et de phénylacétates d'alkyles dans :	71
- hexamétopol	72
- ammoniac liquide	76
- Partie expérimentale	86
 - CHAPITRE V : THIOAMIDES DIPHENYLACETIQUES	92
- Généralités	92
- Préparation	93
- Partie expérimentale	98
 - CONCLUSION	100
 - PRODUITS NOUVEAUX	103
 - BIBLIOGRAPHIE	116
 - TABLE DES MATIERES	

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Vu et approuvé

Paris, le ... 8. Septembre ... 19. 70

Le Doyen de la Faculté des Sciences
de Paris

Marc. ZAMANSKY

Vu
et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MAILLET

